HISTOLOGIE

I) GENERALITES

1) Définition

Matière qui traite de la nature et de la structure microscopique des tissues et de la matière dont ceux-ci sont organisés pour donner naissance aux différentes structures.

2) Histoire résumée de l'histologie

- **GALILEE** en 1614 : lentilles sur la lunette astronomique.
- **DREBBEL** en 160 : mise au point du premier microscope.
- **MALPIGHI** en 1661 : le père de la microscopie anatomique ; découverte des capillaires sanguins au niveau des poumons.
- **HOOKE** en 1665 : dessin d'une coupe fine d'un fragment de liège.
- **LEEUWENHOEK** en 1674 : découvre le globule rouge et en 1681, découverte des bactéries dans la cavité buccale ainsi que la conjugaison bactérienne et la présence de spermatozoïdes dans la semence des insectes.
- **FONTANA** en 1765 : découverte du noyau au niveau des cellules épithéliales de la peau d'une anguille.
- **VON HALLER** en 1757 : description des fibres conjonctive, musculaire et nerveuse.
- **BICHAT** en 1801 : père de l'histologie : identification de 21 tissus différents.

3) Les tissus sont formés de cellules

- **DUTROCHET** (1824) et **RASPAIL** (1825) : les pères de la théorie cellulaire.
- **SCHLEIDEN** et **SCHWANN** en 1838-1839 énonce que l'ensemble des tissus vivants qu'ils soient d'origine végétale ou animale sont formées d'unités vivantes appelées cellules.
- **ECOLE DE BRESLAU** : **VALENTIN** et **PURKYNE** (1833-1837) : invention du microtome et de méthodes d'identifications. Valentin montre l'homologie entre les cellules animales et végétales.
- **HENLE** en 1837 : description des épithéliums qu'il identifie comme formés de cellules possédant un noyau et un nucléole.
- **HOFMEISTER** (1848) : libraire de 24 ans qui découvre les différentes phases de la mitose chez les végétaux.

4) Histologie et pathologie

La pathologie est la matière qui traite de l'étude des maladies.

- **MARCO AURELIO SEVERINO** (1632) : père de la pathologie clinique.
- **REMAK** (1852) et **VIRCHOW** (1858) : étude des tumeurs.

II) LE TISSU EPITHELIAL

A) Généralités

a) Origine du terme épithélium

Ce terme vient du Grec *epi* qui signifie au-dessus et *thele* qui signifie mamelon. *Un épithélium est un feuillet continu formé d'une ou plusieurs couches de cellules reposant sur une lame basale.*

b) Deux grandes catégories de tissu épithélial

- **Epithélium de revêtement** (des surfaces sèches et des surfaces humides)
- **Epithélium glandulaire**.

c) Fonctions des membranes épithéliales

- **Protection**
- **Absorption**
- **Sécrétion**

d) Caractéristiques générales des membranes épithéliales

- **Avasculaire.**
- Repose toujours sur une **lame basale.**
- **Renouvellement**
- **Apoptose**

e) Epithélium simple et stratifié

- **Epithélium simple** = formé d'une seule assise de cellules.
- **Epithélium stratifié** = formé de plusieurs assises superposées. Les cellules sont formées à partir d'une assise génératrice.

f) Endothélium

L'endothélium est un épithélium simple pavimenteux qui borde la lumière des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

g) Mésothélium

Le mésothélium est un épithélium simple pavimenteux qui borde des les cavités péritonéale, péricardique et pleurale.

B) Les épithéliums de revêtements

1) Epithélium simple : classification

- Epithélium **pavimenteux**
- Epithélium **cubique**
- Epithélium **prismatique** : peut avoir un rôle protecteur ou un rôle mixte (ex : épithélium de l'estomac avec les cellules caliciformes et les anthérocytes).

Remarque : les cytokératines sont les marqueurs spécifiques des cellules épithéliales.

2) Comment les cellules forment une barrière continue ?

a) Les complexes de jonction

- **Zonula occludens** : jonction serrée.
- **Zonula adhaerens** : jonction d'adhérence.
- **Macula adhaerens** : desmosome.
- **Hémidesmosome.**

Les molécules d'adhérence cellulaires sont les **cadhérines** qui permettent des liaisons homophiliques calcium dépendante et les CAM de la **superfamille des immunoglobines** qui sont calcium indépendante.

b) Les jonctions communicantes : les nexus

On les appelle également les jonctions lacunaires : ce sont des jonctions entre deux cellules, se présentant sous la forme de pores permettant le passage de molécules de poids moléculaires inférieur à 1500 Da. Un connexon est composé de 6 molécules de connexines et deux connexons forment un canal.

c) Digitation des membranes cellulaires

La membrane d'une cellule présente des replis qui vont lui permettre de s'emboiter avec la cellule voisine.

d) Jonctions cellulaires, domaines cellulaires et spécialisation structurale : la polarité.

- Membrane **apicale**
- Membrane **latérale**
- Membrane **latéro-basale**
- Membrane **basale**

La membrane apicale peut présenter :
- **Microvillosités** : expansions cytoplasmiques cylindriques limitées par une membrane plasmique apicale jouant un rôle dans les phénomènes d'absorption. Ex : duodénum.
- **Cils** : expansions cytoplasmiques mobiles douées de mouvement ondulant. Ex : trachée.
- **Stéréocils** : expansions cytoplasmiques immobiles qui s'agglutinent par touffes à la surface de certains épithéliums. Ex : épididyme.
- **Cuticule** : accumulation de produits sécrétés par des cellules épithéliales et se déposant à la surface des cellules. Ex : émail.

La membrane basale repose sur la lame basale.

3) Epithélium prismatique pseudostratifié

C'est un épithélium formé d'**une seule assise de cellules** de différentes tailles. Les petites n'atteignent pas la surface apicale ce qui donne cet aspect stratifié.
Ex : épithélium de l'appareil respiratoire et l'épithélium de l'épididyme.

4) Epithélium stratifié des surfaces humides

a) Epithélium stratifié pavimenteux non kératinisé

Il y a une **assise génératrice** qui donne naissance aux cellules polyédriques qui deviennent pavimenteuses mais ne se kératinisent pas. Répartition de l'eau à la surface.
Ex : œsophage, vagin.

b) Epithélium prismatique ou cubique stratifié

Formé de deux assises de cellules prismatiques
Ex : canaux sécréteurs des glandes exocrines.

c) Epithélium transitionnel stratifié

Ce sont des couches de cellules polyédriques. La couche qui borde la lumière possède une surface apicale arrondie qui peut s'aplatir.
Ex : vessie.

5) Epithéliums stratifiés des surfaces sèches

a) Epiderme de la peau

Constitué par une assise génératrice : ce sont des cellules cubiques qui se divisent et donnent une couche spinocellulaire au dessus. Les cellules polyédriques ont des prolongements cytoplasmiques associés entre elle par des desmosomes. Il peut y avoir jusqu'à 10 couches : plus on s'éloigne, plus les cellules s'aplatissent et possèdent un grain de kératohyaline. Au final, il y a une couche de cellules mortes qui est cornée et riche en cellules de kératine.

b) Les mélanocytes

Ce sont les **cellules responsables de la couleur de la peau**. Elles sécrètent la mélanine qui est captées par les cellules cubiques. La couleur de la peau ne dépend que de la quantité de mélanine produite par les mélanocytes.

c) Les cellules dendritiques de Langerhans

Ce sont des cellules **présentatrices d'antigène** à des lymphocytes T, localisées dans le derme de la peau et participant au développement des réponses immunitaires primaires.

6) Epithélium sensitif et sensoriel

Ex : épithélium olfactif.

C) Les épithéliums glandulaires

1) Classification

- Glande **exocrine**
- Glande **endocrine**
- Glande mixte ou **amphicrine.**

2) Les glandes exocrines

Elles sont composées d'un **canal excréteur** et d'une **unité sécrétoire**. Il existe différents modes de classification :

a) Basé sur l'agencement des cellules de l'unité sécrétoire

Tubulaire, tubulaire contournée, acineuse, acineuse ramifiée, tubulaire ramifiée et tubulo-acineuse.

b) Basé sur la forme des canaux excréteurs

- Glande **simple**, qui ne possède qu'un unique canal.

- Glande **composée**, où il y a une ramification du canal principal qui se termine par une alvéole. Ex : glande mammaire.

c) Cellules glandulaires dispersées ou groupées au sein d'un épithélium de revêtement

- Ex : cellule caliciforme qui sont dispersée dans l'épithélium de l'estomac.
- Ex : glandes para-urétrales.

d) Basé selon le mode sécrétoire des glandes

- Glande **apocrine** : mode de sécrétion dans laquelle apicale de la membrane cellulaire englobe le produit, puis se rompt. Ex : glande mammaire.
- Glande **mérocrine** : mode de sécrétion dans laquelle les cellules sécrétantes restent intactes au cours de la décharge des produits de sécrétion. Ex : cellule caliciforme.
- Glande **holocrine** : mode de sécrétion dans laquelle l'ensemble de la cellule après sa désintégration est expulsée hors de la glande. Ex : le sébum.

e) Basé selon la nature des produits de sécrétion

- Glande **séreuse.** Ex : glande parotide.
- Glande **muqueuse**. Ex : glande sublinguale.
- Glande **mixte.**

f) Les cellules myoépithéliales

Ce sont des cellules rencontrées dans les glandes salivaires ou dans les glandes mammaires qui enserrent la cellule sécrétrice. Son rôle est **d'aider à la sécrétion** par contraction des myofibrilles.

3) Les glandes endocrines

a) Stockage intracellulaire : glandes productrices de stéroïdes.

- Nature **protéique.** Ex : insuline.
- Nature **lipidique**. Ex : le cortisol.

Les hormones stéroïdes sont des hormones de structure semblable ayant comme origine le cholestérol.

b) Stockage extracellulaire : le follicule thyroïdien.

C'est un épithélium simple fermé en balle ou sont stocké les produits de sécrétion : le colloïde qui est un précurseur des hormones thyroïdiennes.

4) Les glandes amphicrines

Ex : le pancréas. Les îlots de Langerhans sécrètent l'insuline et le glucagon tandis que les acini séreux sécrètent les enzymes digestives.

III) LE TISSU CONJONCTIF

A) Introduction

1) Définition

C'est un tissu élémentaire spécialisé riche en matrice extracellulaire qi sert de support structural et métabolique pour les organes et tissus du corps. On l'appelle aussi lamina propria, voire chorion.

2) Composition

Contient des cellules appelées **fibroblastes** qui peuvent se transformer en **fibrocytes.** Ces cellules produisent la **matrice extracellulaire** (= *n'importe quel matériau fabriqué par les cellules et sécrété dans le milieu environnant, mais s'appliquant habituellement à la partie non cellulaire des tissus animaux*).

3) Les trois principaux types de tissu conjonctif

- **Dense** : peu de cellules, beaucoup de matrice extracellulaire. Ex : Os, cartilage.
- **Lâche ou fibreux** : autant de cellules que de matrice.
- **Hématopoïétique** : peu de cellules ; à l'origine de l'hématopoïèse.

B) Le tissu conjonctif lâche fibreux

1) Définition

Les substances intercellulaires sont organisées de telle sorte que le **tissu est flexible** et puisse être tiré dans toutes les directions sans s'endommager.

2) Les fonction du tissu conjonctif lâche

- Assure la **cohésion** cellulaire et des tissus
- **Protection** contre les agents extérieurs
- **Transmission** de substances nutritives aux cellules épithéliales.

3) La matrice extracellulaire

a) Les différentes sortes de fibres

Collagène

C'est une protéine de structure très riche en glycine (30%), proline, hydroxyproline, lysine et hydroxylysine. Résulte de l'auto-organisation tridimensionnelle de molécules de taille plus petite appelées **tropocollagène**. Ce tropocollagène est formé de trois chaines polypeptidiques de conformation en hélice α qui s'organisent en superhélice.

Réticuline

Constituant protéique des fibres de réticuline (collagène III) qui forme un réseau avec la lame basale.

Elastine

Glycoprotéine constituant les fibres élastiques. Elle est riche en glycine (30%) et en proline qui confère les propriétés élastiques des tissus élastiques des vertébrés.

b) La composante amorphe de la substance intercellulaire : la substance fondamentale

Protéoglycannes

Molécules de haut poids moléculaire formées d'un cœur protéique le long duquel se greffent latéralement des chaînes de glycosaminoglycannes sulfatés. Ils sont reliés à des acides hyaluroniques.

Glycosaminoglycannes

Polymères de disaccharides acides contenant des sucres aminés. Ces derniers sont généralement sulfatés.

c) Les glycoprotéines d'adhérence cellulaire

Fibronectine
Dimère glycoprotéique qui apparaît sous une forme fibrillaire dans la matrice ou sous une forme soluble dans le plasma. Elle se lie aux collagènes de type I, II, II et aux Protéoglycannes, mais aussi aux intégrines.

Laminine
Hétérotrimère glycoprotéique en forme de croix localisé au niveau de la lame basale et possédant des domaines de liaison pour les intégrines, pour l'entactine et pour l'héparanne sulfate.

d) Les récepteurs cellulaires de la matrice extracellulaire

Intégrine
Famille de glycoprotéines transmembranaires formées de deux sous-unités α et β et ayant la propriété de se fixer, à la fois, à de nombreuses molécules d'adhérence cellulaire dans la matrice et au cytosquelette.

Syndécans
Famille de Protéoglycannes transmembranaires dont le cœur protéique traverse la membrane cellulaire et sur lequel se greffe du côté extracellulaire de l'héparanne sulfate. Il se lie à la fibronectine et au collagène. Du côté cytoplasmique, le syndécan s'associe à l'actine du cytosquelette.

e) La lame basale

Matrice extracellulaire localisée sous les cellules épithéliales. Le **collagène de type IV** forme un réseau. Son rôle est de soutenir et d'assurer la cohésion tout en faisant barrière de diffusion (O_2, glucose).

f) Dégradation contrôlée : le remodelage tissulaire

Ce rôle est assuré par les **métalloprotéinases** ; c'est l'ensemble des enzymes intervenant dans la dégradation de la matrice extracellulaire.

- Stromélysine → laminine, fibronectine, protéoglycanne
- Collagénase → collagène I, II et III
- Gélatinase → élastine, collagène IV

4) Les cellules du tissu conjonctif

a) Les fibroblastes et les fibrocytes

Produit la **vimentine** qui est un filament intermédiaire de nature protéique présent dans les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules lymphoïdes.

Ces cellules ont la capacité de se déplacer grâce à des **lamellipodes** qui sont des projections aplaties issue de la surface d'une cellule.

b) Les macrophages tissulaires ou histiocytes

Cellules ayant les propriétés de se déplacer par des mouvements amiboïdes, de tuer des bactéries et des cellules tumorales et de phagocyter des débris cellulaires. Il libère des substances capables de stimuler les cellules du système immunitaire et est impliqué dans la présentation des antigènes.

c) Les plasmocytes : fabrications des anticorps

Cellules provenant d'un lymphocyte B, riche en réticulum endoplasmique granulaire et sécrétant de grandes quantités d'**anticorps**.

d) Les mastocytes

Cellule contenant de nombreux grains d'**histamine** et d'héparine. La libération d'histamine est responsable de la vasodilatation et de la bronchostriction observées lors des **réactions allergiques.**

e) les lymphocytes

Ce sont les cellules responsables de **l'immunité spécifique**. On distingue deux classes principales de lymphocytes ; le lymphocyte B, activé par la présence d'un antigène donné, produit l'anticorps spécifique de cet antigène et est à l'origine de **l'immunité à médiation humorale**. Les lymphocytes T se subdivisent en lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes T suppresseurs et lymphocytes T cytotoxiques qui sont responsables de **l'immunité à médiation cellulaire**. Il a un rapport nucléocytoplasmique élevé.

f) Les monocytes

Cellule circulant dans le sang et qui peut traverser la paroi des vaisseaux sanguins et migrer dans un tissu où il pourra se différencier en macrophage.

g) Les granulocytes éosinophiles

C'est un leucocyte capable de **phagocyter** et responsable de la réponse cellulaire primaire lors d'une inflammation aigüe.

h) Les cellules dendritiques

Fabriquées par la moelle osseuse : présente des anticorps à sa surface.

i) La diapédèse et le processus inflammatoire

La **diapédèse** est l'émigration des leucocytes à travers un endothélium. Les **sélectines** jouent un rôle important car ce son des protéines localisées au niveau de la membrane des leucocytes circulants et des cellules endothéliales ; elles assurent l'attachement des leucocytes à la paroi des vaisseaux ce qui leur permet de s'arrêter avant de traverser l'endothélium.

C) Les tissus adipeux

Un tissu adipeux est un tissu conjonctif formé principalement de cellules adipeuses : les adipocytes.

1) Le tissu adipeux blanc

a) Le tissu adipeux de structure

C'est un tissu servant de **support mécanique** aux organes et de coussinets élastiques dans les zones de pressions (articulation, plante des pieds, fesse, sein).

b) Le tissu adipeux de réserve

C'est un tissu servant de **source calorique** et d'isolant thermique capable de retenir l'eau (sous-cutané, abdominale).

c) Adipocytes répartis dans le tissu conjonctif lâche

Les adipocytes contiennent une **gouttelette lipidique** qui est composée de triglycérides.

2) Le tissu adipeux brun

Uniquement chez les **nouveaux nés**

IV) LE TISSU CARTILAGINEUX

1) Définition

*C'est un tissu conjonctif formé essentiellement d'une matrice extracellulaire contenant une grande quantité d'eau, de collagène de **type II** et de grandes quantités de protéoglycannes. Il n'est **ni vascularisé, ni innervé**.*

2) Le cartilage hyalin

On le trouve au niveau du **cartilage articulaire, du cartilage costaux, des bronches, de la trachée, du larynx et du cartilage du nez**.

Les **chondrocytes** sont des cellules différenciées responsable de la sécrétion de la matrice extracellulaire du cartilage. Le **chondroblaste** est une cellule du cartilage qui se divise par mitose et le **chondroplaste** est une petite lacune entourant le chondrocyte. Il peut y avoir 2 ou 4 chondrocytes par lacune.

Ce sont des fibres de collagène de type II et la substance fondamentale est l'eau à 70%, les sels minéraux et les protéoglycannes.

3) Le cartilage élastique

On le trouve au niveau des **trompes d'Eustache, du pavillon de l'oreille, de l'épiglotte et de certains cartilages laryngés.**

De même, on a l'organisation avec des chondrocytes.

Il y a peu de collagène : il y a surtout des fibres élastiques avec des réseaux de fibriline autour. La matrice est constituée d'élastine et de protéoglycannes.

4) Le Fibrocartilage

On le trouve au niveau des **disques intervertébraux, de la symphyse pubienne, des ménisques du genou et de l'insertion du tendon d'Achille.**

Il y a la même organisation autour des chondrocytes et entre les chondroplastes, il y a un dépôt de matrice extracellulaire faite de collagène de type I et II mais peu de protéoglycannes.

5) Le périchondre

C'est une formation conjonctive dense qui se trouve à la périphérie du cartilage mature et qui contient des chondroblastes partiellement actifs.

Il est constitué de deux couches :

- **Couche fibreuse extracellulaire** qui est richement vascularisé.
- **Couche interne** qui donne naissance aux chondroblastes.

6) La croissance du cartilage

- La **croissance interstitielle** est chez les enfants : croissance en longueur dans une direction donnée par orientation des mitoses.

- La **croissance appositionnelle** concerne les adultes : strate de cellules et de matrice par couches successives.

V) LE TISSU OSSEUX

A) Organisation

1) Les éléments constitutifs

- **Ostéoblaste** *: cellule responsable de la formation du tissu osseux*
- ***Ostéoîde*** *: matrice osseuse non calcifiée fabriquée par l'ostéoblaste et constituée de collagène de* ***type I****, d'ostéonectine et de glycosaminoglycannes.*
- **Ostéocyte** *: ostéoblaste emprisonnée dans une logette appelée ostéoplaste et dont les prolongements protoplasmiques s'insinuent au sein de microcanalicules creusés au sein de la matrice osseuse. Les microcanalicules permettent la communication entre les ostéocytes situés entre les différentes lamelles osseuses concentriques. Leur rôle est de maintenir les constituants de la matrice osseuse à niveau normal.*
- **Ostéoclaste** : *grosse cellule plurinucléée formée au sein de la moelle osseuse et responsable de la résorption osseuse.*

2) La matrice osseuse

a) La matrice organique (25%)

- **Ostéonectine** : *glycoprotéine spécifique de l'os qui lie à la fois le collagène et l'hydroxyapatite (=forme chimique du phosphate de calcium qui minéralise l'os).*
- **Ostéopontine** : *glycoprotéine spécifique de l'os qui relie les cellules aux cristaux d'hydroxyapatite ; on la trouve uniquement au niveau de l'os calcifié.*
- **Ostéocalcine** : *glycoprotéine rencontrée dans la matrice extracellulaire de l'os et se liant à l'hydroxyapatite.*

b) Sels minéraux : cristaux d'hydroxyapatite (70%)

Fixe du calcium : citrate, phosphate, carbonate, fluorure …. Ce sont des sels de Mg et de Sr

3) Formation de l'os

a) Synthèse et sécrétion de l'Ostéoîde

L'ostéoblaste sécrète l'ostéoîde.

b) Minéralisation de l'ostéoîde

Arrivée de vésicules golgiennes contenant du Ca, du phosphate et de l'ostéocalcine : il y a précipitation et exocytose. Puis il y a fixation des cristaux d'hydroxyapatite entre les molécules de tropocollagènes.

4) Résorption de l'os

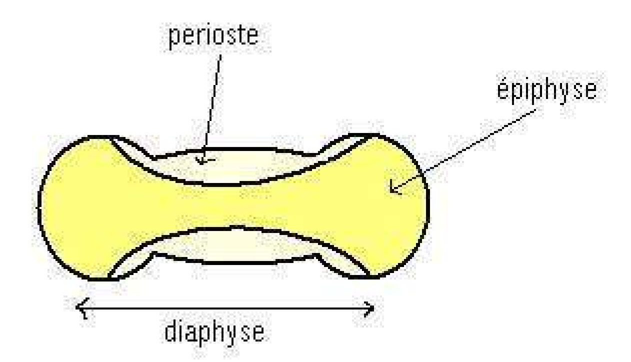
a) Résorption péri-ostéocytaire : homéostasie du calcium et du phosphate

Il s'agit du **renouveau et du maintien** : c'est d'une action limitée car l'os qui se reforme est fibreux. Cette **résorption intervient lors des fractures**. L'ostéocyte produit de l'acide citrique qui diminue le pH et permet le fonctionnement des enzymes protéolytiques : dissociation du collagène et libération des cristaux d'hydroxyapatite.

b) Résorption ostéoclastique

C'est **l'équilibre calcique des organismes**. L'ostéoclaste détruit les os. Rôle de l'acide citrique et lactite qui détruisent la matrice extracellulaire, scindent le collagène et libère les cristaux. Il y a phagocytose de ces cristaux, et grâce aux phagolizosomes, libération du calcium et redistribution dans le sang.

B) Architecture de l'os



1) Le tissu osseux primaire et non lamellaire

C'est un tissu osseux **transitoire fibreux** qui sera remplacé par un tissu lamellaire. Dans ce tissu, les ostéocytes sécrètent le collagène sans disposition orientée.

2) Le tissu osseux lamellaire : ossification secondaire

a) L'os compact

L'unité de base est l'**ostéon** ou **système de Havers** : elle est formée d'un canal central ou canal de Havers, encerclé par les lamelles osseuses concentriques. On note la présence de **lamelles interstitielles** qui sont des lamelles incomplètes situées entre des ostéons intacts ou dans les intervalles entre les ostéons en formation. Ce sont les vestiges de générations plus anciennes d'ostéons. Ici le collagène a une orientation hélicoïdale pour plus de solidité.

Le **canal de Havers** est le canal situé au centre de chaque ostéon où passe des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses qui desservent les ostéocytes.

Les **canaux de Volkman** sont des canaux orientés perpendiculairement à l'axe longitudinal de l'ostéon : ils permettent les connexions nerveuses et vasculaires entre le périoste, les canaux de Havers et le canal médullaire.

b) L'os spongieux

C'est un tissu osseux lamellaire dont les lamelles osseuses séparent des **cavités vasculaires volumineuses,** irrégulières et contenant des vaisseaux sanguins et de la moelle osseuse : c'est le lieu de **formation des cellules sanguines**.

3) Le périoste

C'est un tissu conjonctif qui recouvre la surface externe de tous les os, sauf au niveau des cartilages articulaires.

4) L'endoste

C'est un tissu conjonctif qui tapisse toutes les parois des cavités vascularisées des os.

VI) LE TISSU MUSCULAIRE

A) Généralités

1) Introduction

Une cellule musculaire s'appelle aussi une fibre musculaire : c'est l'élément contractile du tissu.

2) Classification du tissu musculaire

a) Base morphologique

- **Lisse** : fibre fusiforme et sans particularité
- **Strié** : alternance de bandes sombres et claires.

b) Base fonctionnelle

- **Muscle involontaire**
- **Muscle volontaire**
- **Muscle cardiaque**

B) Le muscle lisse

Le muscle lisse a pour fonction le rétrécissement de la lumière des organes creux.

1) Origine mésenchymateuse

Le muscle lisse a une **origine mésodermique** tandis que les cellules myoépithéliales sont d'origine ectodermique.

2) Croissance et aptitude à la régénération

a) Hypertrophie

C'est l'augmentation de la taille d'un organe ou d'un tissu à cause d'une augmentation de son fonctionnement.

b) Hyperplasie

C'est l'augmentation de la taille d'un organe ou d'un tissu à cause d'une augmentation du nombre de ses cellules. C'est souvent d'origine pathologique.

3) Morphologie de la cellule musculaire lisse ou myocyte

- **Sarcoplasme** = cytoplasme de la cellule musculaire dans lequel s'organisent les myofibrilles en faisceaux.
- **Sarcolemme** = membrane plasmique de cellule musculaire.

4) Caractéristiques histologiques propres au myocyte

- **L'endoplasme** : c'est la partie du sarcoplasme de part et d'autre du noyau sans microfilaments. Présence des organites.
- **Les nexus** : la lame basale s'interrompt à cause des connexons ; il y a communication entre les cellules musculaires.

5) Structures associées au sarcolemme

- Les **corps denses** : composé d'α-actinine.
- Les **cavéoles** : invagination du sarcolemme qui permet le passage du calcium.
- Le **réticulum lisse associé aux cavéoles** : il capte le Ca pour arrêter la contraction.

6) Les trois types de microfilaments du sarcoplasme

- **Actine** : actine G qui se polymérise en actine F
- **Myosine :** deux chaînes lourdes et deux légères ; activité ATPasique.
- **Desmine** : filament intermédiaire qui relie les corps denses entre eux.

7) La théorie du glissement des myofilaments

a) La cellule excitable

On appelle cellule excitable toute cellule dont la conductance membranaire varie lorsqu'on applique un stimulus électrique.

b) Le couplage excitation-contraction

C'est le processus par lequel une excitation électrique de la membrane cellulaire conduit à la contraction musculaire.

c) La contraction de la fibre musculaire lisse

La contraction est liée au contact des têtes de myosine avec les filaments d'actine puis au basculement en arrière des têtes de myosine ce qui entraîne le rapprochement des filaments d'actine : le contact entre tête de myosine et le filament d'actine dépend du calcium. La formation d'actimyosine libère l'activité ATPasique. L'énergie chimie ADP + Pi → énergie mécanique : c'est le basculement en arrière des têtes de myosine. Il y a arrêt lorsqu'il n'y a

plus de calcium au contact des myofilaments. Le rapprochement des filaments d'actine rapproche les corps denses ce qui entraine une déformation de la membrane cellulaire.

8) La contraction synchrone des fibres musculaires

a) Le contrôle nerveux multiunitaire (artère, muscles bronchiques)

C'est un rameau nerveux qui se divise et innerve une cellule musculaire. Il y a arrivée synchrone des potentiels d'action.

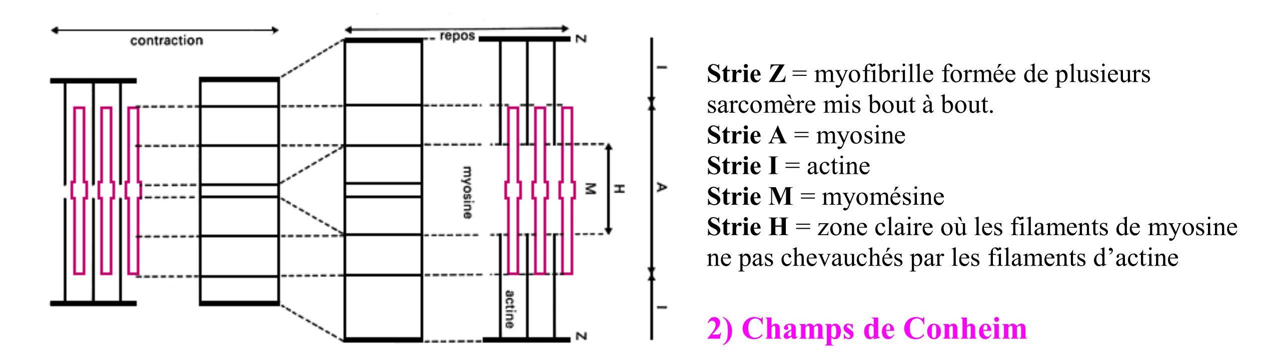
b) Le contrôle nerveux unitaire (utérus, intestin)

Un rameau nerveux innerve une cellule : il y a passage de l'information grâce aux connexons.

C) Le muscle strié squelettique

1) Morphologie

C'est un **syncytium** c'est-à-dire une cellule contenant plusieurs noyaux et un abondant cytoplasme qui se ramifie pour former un réseau tridimensionnel.



Strie Z = myofibrille formée de plusieurs sarcomère mis bout à bout.
Strie A = myosine
Strie I = actine
Strie M = myomésine
Strie H = zone claire où les filaments de myosine ne pas chevauchés par les filaments d'actine

2) Champs de Conheim

Juxtaposition de myofibrille par des fibres transversales. Le **sarcomère** est l'unité contractile d'une fibrille musculaire striée comprise entre deux stries Z.

3) Un sarcomère est formé de myofilaments

Voir schéma ci-dessus.

Titrine / Connectine = protéine filamenteuse ayant des propriétés élastiques et localisée au niveau des sarcomères des muscles striées. Une molécule de titrine s'étend de la ligne Z jusqu'à la ligne M pour assurer la liaison de la myosine à la strie Z.

a) Théorie du glissement

Différence avec le muscle lisse dans la nature de la régulation : ici, il y a le rôle de **troponine** et de la **tropomyosine**.

La tropomyosine est une protéine associée au filament d'actine du muscle strié ; elle inhibe la contraction musculaire en bloquant l'interaction entre les têtes de myosine et les filaments d'actines.

La troponine est un complexe de protéines globulaires liant le calcium et associé à l'actine et à la tropomyosine des filaments fins du muscle strié. La liaison du calcium entraine un changement de conformation du complexe troponine ce qui entraine ainsi aux têtes de myosine de se fixer sur l'actine.

b) Comment un stimulus peut entrainer la contraction ?

Tubules transverses ou tubules T : c'est un système transversal de tubules formé par l'invagination de la membrane plasmique de la cellule et entourant les myofibrilles. Le système est en continuité avec l'espace extracellulaire et est associé étroitement au réticulum sarcorplasmique (= réticulum endoplasmique lisse du muscle strié spécialisé dans la séquestration des ions calciums).

4) Classification des muscles squelettiques

- **Fibre musculaire rouge de type 1** : forte concentration de myoglobine ; fatigabilité et vitesse de contraction lente (rôle dans la posture).
- **Fibre musculaire blanche de type 2** : fatigabilité et vitesse de contraction rapide.

Il y a une combinaison de types 1 et 2 dans tous les muscles.

5) Les cellules satellites

Elles sont localisées entre la lame basale et la membrane cellulaire. On pense que ce sont des cellules qui se divisent et sont les précurseurs cellulaires du muscle strié.

6) Organisation des muscles strié

- **Epimysium** = gaine de tissu conjonctif qui entoure un muscle donné.
- **Perimysium** = gaine de tissu conjonctif qui entoure un faisceau de fibres musculaires
- **Endomysium** = gaine de tissu conjonctif qui entoure et sépare chaque fibre musculaire.

D) Le muscle cardiaque

1) Les cardiomyocytes

Ce sont les cellules musculaires striées du myocarde.

a) Structure

Forme d'une cellule ramifiée : possède des prolongements protoplasmiques avec les myofibrilles striées.

b) Les stries scalariformes : complexe de jonction

Permet l'association des cardiomyocytes. Il existe deux types de stries :

- **Composante transversale** : cohésion ; fascia adhaerens (↔ zonula adhaerens) et desmosome.
- **Composante longitudinale** : les nexus.

c) Particularités

Une cellule cardiomyocyte est irriguée par un capillaire sanguin car la consommation en glucose et en O_2 et importante.

2) Les cellules cardionectines

C'est un tissu musculaire spécialisé spécialement différencié pour régulariser et propager les contractions musculaires.

VII) LE TISSU NERVEUX ET LES CELLULES GLIALES

1) Introduction

Il est formé de la substance grise qui contient les corps cellulaires des neurones et par la substance blanche qui contient les axones myélinisés. Il nécessite beaucoup d'apport en dioxygène et utilise le glucose comme substrat énergétique. On dénombre pré de 300 milliards de cellules chez l'homme.

2) Description du neurone

Le neurone est une **cellule excitable** spécialisée dans la transmission des signaux électriques. Il a deux prolongements protoplasmiques

a) Axone

C'est un **prolongement cylindrique allongé d'un neurone** : il est responsable de la conduction des potentiels d'actions. Il est constitué de trois parties : le cône d'implantation, le segment initial et l'axone lui-même.

L'**axoplasme** est le cytoplasme localisé au sein de l'axone et l'**axolemme** est la membrane de l'axone.

b) Le dendrite

La dendrite est un **prolongement protoplasmiques** présentant des petits renflements, appelés épines dendritiques qui correspondent à des régions postsynaptiques capables de transmettre les signaux électriques jusqu'au corps cellulaire du neurone. La base est élargie et la taille diminue plus on s'éloigne de celle-ci.

3) Caractéristiques cytologiques

- Les **corps de NISSL** : ce sont des amas situés dans le cytoplasme qui correspondent à du réticulum granulaire et à de l'ARN.
- **Présence d'un nucléole hyperchromatique** : cela permet de distinguer les cellules gliales des neurones.
- La **méthode de Golgi** : observation du neurone dans sa totalité.

4) Les différentes catégories de neurones

a) Classification morphologie

- Neurone **multipolaire** : un axone et plusieurs troncs dendritiques.
- Neurone **bipolaire** : axone situé de façon opposé à la dendrite.
- Neurone **unipolaire** : un axone qui part à un pôle.
- Neurone **pseudounipolaire.**

b) Classification fonctionnelle

- **Moteur**

- **Sensitif**
- **D'association**
- **Sécrétoire**

5) La synapse

a) Définition

C'est un site où s'établissent des contacts intercellulaires et où les influx nerveux sont transmis de manière unidirectionnelle d'un neurone à un autre.

b) La synapse chimique

- **Bouton terminal** : contient les vésicules synaptiques (=vésicule intracellulaire contenant des neurotransmetteurs et localisées au niveau des terminaisons présynaptiques des synapses chimiques).
- **Fente synaptique** : espace étroit entre la cellule présynaptique et la cellule postsynaptique.
- **Elément postsynaptique** : il n'y a pas de vésicule synaptique.

c) Les différentes catégories de synapses chimiques

Classification selon la distribution topographique sur le neurone postsynaptique

- **Axodendritique**
- **Axosomatique** : présence de varicosités (terminaison nerveuse renflée contenant de nombreuses vésicules synaptiques que l'on trouve à proximité des fibres musculaires lisses)
- **Axoaxonique**
- **En passant** : un seul neurone influe en série sur les autres.

Classification fonctionnelle

- **Synapse excitatrice**
- **Synapse inhibitrice.**

d) Exocytose

Il s'agit de la libération dans la fente synaptique d'un ou plusieurs produits contenus dans une vésicule synaptique après que la membrane de cette dernière ait fusionnée avec la membrane présynaptique. C'est un processus calcium dépendant.

e) La synapse électrique

C'est une connexion entre deux cellules excitables par l'intermédiaire de jonctions lacunaires.

6) Les fibres nerveuses myélinisées et amyéliques

a) Les fibres nerveuses amyéliniques

On ne les trouve que dans le SNP : c'est la cellule de Schwann qui englobe plusieurs axones. Ces fibres véhiculent les sensations de douleur ; ce sont des fibres à conduction lente.

b) Les fibres nerveuses myélinisées

Au niveau du SNP, **la cellule de Schwann** enroule sa membrane autour de l'axone au cours du développement pour former la **gaine de myéline**. Présence de **nœuds de Ranvier** qui sont des interruptions régulières et espacées de la gaine le long de l'axone qui permettent d'augmenter la vitesse de conduction.

Au niveau du SNC, il y a des **oligodendrocytes** qui sont des cellules de la névroglie qui myélinise plusieurs axones à la fois. De plus, il y a des nœuds de Ranvier.

7) Les nerfs

Les nerfs sont des faisceaux d'axones maintenus ensemble par un tissu conjonctif.

- **Epinèvre** = gaine de tissu conjonctif qui entoure un nerf donnée.
- **Périnère** = gaine de tissu conjonctif qui entoure un faisceau de fibres nerveuses
- **Endonèvre** = gaine de tissu conjonctif qui entoure et sépare chaque fibre nerveuse.

8) Les cellules gliales

Ce sont des cellules spécialisées qui servent de support aux neurones.

a) Les astrocytes

Ce sont des cellules de la névroglie en forme d'étoile dont certaines prolongements se terminent autour des vaisseaux sanguins cérébraux pour constituer l'un des éléments de la **barrière hémato-encéphalique**. Il existe aussi des astrocytes fibreux dans la substance blanche qui ont un rôle de réparation.

b) La microglie

Ce sont des **macrophages spécialisés** qui dégradent des produits issus de lésions cérébrales.

c) Les cellules épendymaires

Elles correspondent à un épithélium simple cubique cilié.

VIII) LES CAPILLAIRES SANGUIN ET LYMPHATIQUE

1) Les trois types de capillaires sanguins

- **Continu :** cellules endothéliales jointives qui reposent sur une lame basale.
- **Fenêtré** : pores dans la membrane endothéliale mais lame basale continue.
- **Discontinu** : les cellules endothéliales ne sont pas jointives et la lame basale est discontinue ou absente.

2) Le capillaire lymphatique

Petit vaisseau dont l'endothélium est très mince et ne repose pas sur une lame basale : il draine le liquide interstitiel. Il permet une véritable filtration du plasma sanguin qui prend le nom de **lymphe.**

Histologie

→Généralité sur le sang :
Le sang est constitué de cellules ou éléments figurés qui sont en suspension dans un liquide : le plasma et l'ensemble est contenu dans le système circulatoire et le sang coule de façon unidirectionnelle. Le volume de ce tissu liquidien est de 70mL par kg de poids corporel chez l'adulte homme, moins chez la femme (68). Si le sang est retiré du système circulatoire il coagule et les éléments figurés vont être pris en masse dans un coagulum et de ce coagulum sort un liquide clair, c'est le sérum qui est l'équivalent du plasma – facteurs de la coagulation.
Pour analyser les éléments figurés du sang, il faut effectuer un prélèvement sur anticoagulant : on utilise classiquement l'EDTA, l'héparinate de lithium et le citrate de sodium. Si on laisse décanter le sang on va avoir les éléments qui vont se déposer, ceux ci représentent environ 45% du volume totale, c'est un culot qui est rouge où on mettra en évidence les érythrocytes rouges. Entre le plasma et ce culot il y a une zone blanchâtre dans laquelle il y a les leucocytes ou globules blancs qui fait moins de 1% et au dessus le plasma qui fait environ 55%. La séparation est expliqué par la densité et l'agglutination des cellules.
Le plasma fait partit du compartiment extracellulaire, on peut le retrouver dans le secteur vasculaire mais aussi dans le secteur interstitiel par exemple au niveau des tissus, ceci peut être favorisé par une extravasation. Le volume plasmatique est de 45mL/kg, il est constitué d'eau, d'albumine à 60g/L, de protéines de la coagulation, des composés organiques (hormones), des inorganiques tel que des cations (sodium à 141mmol/L), des anions comme le chlore à 103 mmol/L. Du fait de la concentration en protéine il y a une pression oncotique importante donc tendance à la rétention d'eau dans le secteur vasculaire. Dans le plasma il y a le système du complément qui est un ensemble d'une 20ène de protéines sériques dont le rôle globale est de contrôler les phénomènes inflammatoires, par exemple s'il y a un processus infectieux par un microorganisme certaines protéines du complément peuvent aller se fixer sur lui et vont ainsi faciliter la phagocytose par les macrophages ou polynucléaires neutrophiles et ce phénomène s'appel l'opsonisation. Dans le plasma on peut identifier d'autres types protéiques : les cytokines qui sont des médiateurs qui ont comme rôle la communication intercellulaire et ces cytokines ont un rôle fondamental dans la régulation et l'adaptation de la réponse immunitaire. On peut mettre en évidence les cytokines dans le sang et au niveau tissulaire, elles sont impliqués dans la régulation du système immunitaire et dans les phénomènes inflammatoires, de réparations tissulaires. Chaque cytokine peut être produite par différents types de cellules et une cellule peut donner différents types de cytokines. Une même activité biologique peut être induite par plusieurs cytokines différentes donc il existe des phénomènes de redondance et de pléiotropie. Les cytokines exercent leurs actions de différentes façons : soit la cytokine est synthétisé mais n'est pas expulsé hors de la cellule et le récepteur est intracytoplasmique et à ce moment là on a une régulation dite « intracrine ». Si la cytokine est expulsé hors de la cellule et qu'elle active la cellule elle même par exemple des lymphocytes T qui sécrètent de l'interleukine 2 vont avoir une autostimulation : c'est une régulation « autocrine ». Si 2 cellules cote à cote et qu'il y a communication entre les deux c'est une communication « juxtacrine ». Si la cellule est à distance mais toujours dans le même tissu, même organe c'est une communication « paracrine ». La cytokine peut être sécrété et passer dans le torrent circulatoire et va agir sur un organe à distance c'est un mode de communication endocrine.
Il y a 5 sous types de cytokines :
- Pro inflammatoire : dont le chef de fil est l'interleukine 1.
- Chimiokine : rôle d'attirer différents types cellulaires. Se caractérisent en 4 sous familles en fonction du nombre de radicaux cystéines, de nombres de ponts dissulfures et de la présence ou non d'acides aminés entre les radicaux cystéines. Elles interviennent dans le phénomène inflammatoire, la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et l'hématopoïèse. Lorsqu'il y a un gradient de chimiokine par exemple lors d'un processus infectieux au niveau d'un tissu, ces chimiokines sont sécrétés localement, diffusent au niveau du tissu, passer la barrière des cellules endothéliales et les éléments circulants qui auront un rôle à jouer au niveau de ce tissu infecté vont adhérer à l'endothélium, s'activer, augmenter leurs capacités d'adhésion et ensuite migrer pour aller exercer leurs actions au niveau du tissu lésé.

- Cytokines antiviral : La famille des interférons, la superfamille des TGF bêta (transforming growth factor), les facteurs de croissance où il y a le EGF (epidermal).
Pour mettre en évidence les éléments figurés du sang, on va utilisé la coloration de MGG et pour les cellules épithéliales c'est la coloration de papanicolaou. Pour étudier les cellules il faut réaliser un frottis avec une goutte de sang sur une lame et il y aura 3 zones : une où les éléments seront un peu déformés, c'est le fond de la lame, une zone ou les éléments sont encore trop dense au niveau de la zone intermédiaire où les éléments ont conservés leurs aspects. Une fois que le frottis est sec on va déposé la solution de May Grunwald qui est une solution d'éosine et de bleu de méthylène dilué dans une solution d'alcool méthylique. Ensuite on rajoute de l'eau distillé puis on lave le frottis et on plonge la lame dans un bain de Giemsa qui est un dérivé d'éosine et de l'asure 1 et de l'asure 2 de violet de méthylène. Ne pas retenir les constituants de la solution de MGG.

→Les érythrocytes :
Sont les cellules les plus simples de l'organisme. Ce sont des éléments anucléés, leurs fonctions est de transporter l'oxygène, le CO2 ; ces érythrocytes sont constitués d'un cytosol siège de l'activité métabolique qui a pour rôle de maintenir l'intégrité membranaire et la fonction oxyphorique de l'hémoglobine c'est à dire la capacité pour l'hémoglobine de se fixer à l'oxygène et de libérer cet O2 au niveau tissulaire.
-Morphologie : A l'état frais le globule rouge en contraste de phase apparaît comme un disque biconcave. Au bout de quelques dizaines de minute le globule rouge se balonnise et se hérisse de spécules si le prélèvement n'a pas été effectué sur anticoagulant (sinon il conserve sa morphologie). De façon spontanée la coloration des globules rouges est jaunâtre par contre après coloration au MGG le globule rouge prends une coloration rose du fait de l'acidophilie du cytoplasme.
-Valeurs : Diamètre de 7,2 à 8,3 micro mètre et 2,1 micro mètre d'épaisseur. Les globules rouges sont une aide lorsqu'on a pas de microscope spécialisé pour avoir une idée de la taille des cellules malignes donc on va voir si la cellule correspond à 1,2 ou 3 GR.
-Mesures :
L'hématocrite est le volume occupé par les hématies par rapport au sang totale. Si le sang est mis sur anticoagulant et sédimenté ou on peut centrifuger pour avoir la proportion de cet hématocrite. C'est 47 + ou – 7% chez l'homme et 45 + ou – 5% chez la femme.
Pour l'hémoglobine on utilise la solution de Drabkin qui transforme l'hémoglobine en cyan méthémoglobine et qui est un composé stable. Les normales : 140 à 170g/L chez l'homme et 120 à 160 chez femme. L'important c'est qu'on ne parle d'anémie que par rapport à la concentration de l'hémoglobine et pas par rapport au nombre de globules rouges.
Le nombre de globules rouges chez l'homme adulte est de 4,6 à 6,2 téra/ L et 4,2 à 5,4 téra/L chez la femme. Si on a une augmentation du nombre de globules rouges on parle de polyglobulie.
Le taux globulaire moyen ou hémoglobine corpusculaire moyen est le rapport du taux d'hémoglobine au nombre de globules rouges. La normale est de 25 à 32 pico gramme.
Le volume globulaire moyen est le rapport de l'hématocrite au nombre de globules rouges. La normale est de 85 à 98 fento litres. Si le volume est inférieur à la normale c'est une microcytose (exemple dans certaines pathologies de l'hémoglobine) ; si il y a augmentation du volume c'est une macrocytose (quand trouble de la synthèse d'ADN au niveau de la lignée érythroblastique à l'origine des cas fréquents de macrocytose).
La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne CCHM : est le rapport du taux d'hémoglobine à l'hématocrite. Normale : 32, 37%. Valeur qui sert à évaluer les performances de l'automate mais elle peut diminué en cas d'hypochromie sauf s'il y a une macrocytose associée.
-Variations physiologiques :
Chez le nouveau né il y a une polyglobulie et une macrocytose physiologiques. Ensuite il n'y a pas de différence entre les 2 sexes jusqu'à la puberté puis ce sont les androgènes qui font la différence.
Lors de la grossesse il peut y avoir une pseudo anémie avec un volume de plasma qui augmente plus vite que celui du nombre de globules rouges.

La vie en altitude supérieur à 3000m pendant 1 moi peut induire une polyglobulie et une augmentation de la concentration en hémoglobine du fait du stimulus hypoxique qui induira une synthèse accrue d'érythropoietine qui est une cytokine qui agit principalement sur la lignée érythroblastique et stimulera la production de globules rouges.
La race noire a une concentration en hémoglobine légèrement inférieur à la race blanche, de l'ordre de 0,8 à 1g/dL.
- Structure chimique du globule rouge : Il y a une faible teneur en eau : 60% alors que l'hépatocyte contient 75% d'eau et on a une concentration en hémoglobine qui est à saturation (importante) ce qui fait que lorsqu'il y a des hémoglobines instables celles ci ont tendance à précipiter spontanément. La concentration en protéine importante a tendance à attirer l'eau à l'intérieur du globule rouge donc il faut des pompes à sodium pour refouler l'eau hors de la cellule. Il existe un équilibre fin avec les ions calcium et magnésium car ces deux ions agissent sur la déformabilité de la membrane cytoplasmique du globule rouge et un excès de calcium engendre une rigidité membranaire et bien souvent les globules rouges ne pourront plus passer dans les capillaires de petits diamètres et on aura une lyse, destruction intravasculaire.
-Capacité enzymatique et métabolique : Le globule rouge ne contient plus de noyau. Il n'a plus de capacité de régénérer les enzymes et le globule rouge tire son énergie essentiellement de la glycolyse anaérobie, c'est la voie de Henden Meieroff pour 90% de l'énergie du GR.
Il y a génération de NADPH et d'ATP. Il existe une voie : le shunt des pentoses qui participera à la reconstitution du NADPH. Ces deux voies sont régulés au niveau du diphosphoglycérate, en effet le 2,3 DPG qui va être synthétisés à l'issu de ces deux voies va exercer un rétrocontrôle négatif sur deux étapes : celle de la phosphofructokinase et celle de l'exokinase. Ce 2,3 DPG favorisera le maintient d'une concentration d'ADP importante dans la cellule et de NAD ou de NADP. Le NADPH et le NADH interviennent dans la lutte contre la méthémoglobinisation : en effet l'oxygène a de façon permanente tendance à oxyder l'hémoglobine $Fe2+$ en hémoglobine $Fe3+$ qui est impropre au transport de l'oxygène.
D'autre part l'ATP est important, les pompes ATPase qui transportent les cations sont dans le maintient de l'intégrité des membranes. Le 2,3 DPG a pour rôle de moduler l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et il se fixe sur la chaîne bêta de l'hémoglobine. Il maintient l'hémoglobine dans une forme déoxygèné.
-La membrane du globule rouge : Il y a cette bicouche lipidique avec 60% de phospholipides, 30% de lipides neutres et 10% de glycolipides.
Au niveau des phospholipides on a une répartition asymétrique entre feuillet externe et interne : sur le feuillet externe on retrouve 80% des sphingomyélines et des lécithine. Sur le feuillet interne on retrouve la totalité des phosphatidyl sérines qui sont importantes pour la mise en évidence du processus apoptotique = suicide cellulaire, en effet lors de ce phénomène les phosphatidyl sérine qui sont sur le feuillet interne sont exprimés sur le feuillet externe et ceci permettra la détection des cellules apoptotiques au sein des cellules vivantes avec une protéine qui va spécifiquement se fixer sur les Pser, un exemple est l'annexine 5.
Dans la bicouche lipidique on retrouve des protéines membranaires qui représentent 50% du poids des membranes et celles ci sont caractérisés en fonction de leurs migrations électrophorétiques. Les protéines de la membrane sont dit intrinsèques quand elles traversent de part et d'autres la bicouche lipidique, c'est la protéine correspondante à la bande 3 et les glycophorines C. Les glycophorines portent sur le versant extra membranaire des déterminants glucidiques à l'origine des groupes sanguins.
-Cytosquelette en dessous de la membrane : capacité de déformation du globule rouge. Ce cytosquelette est un réseau protéique d'aspect fibreux. En ME il a un aspect grillagé et on met en évidence des filaments, des nœuds. Il est constitué de filaments de spectrine, d'actine.
La spectrine est un hétérodimère fibrillaire : 2 chaînes / alpha et bêta et il y a une extrémité céphalique et caudal.
L'actine érythrocytaire fait partie des actines bêta qui sont capables de se polymériser, cette polymérisation est régit par la protéine 4,9 ou dématine. Il existe d'autres molécules participant à ces régulations comme la tropomoduline, la tropomyosine et l'adducine.
Les articulations entre les différentes protéines : spectrine, actine interagissent à travers la protéine 4,1 et ce sont des interactions dites horizontales. Par contre les interactions avec les

protéines structurales comme la bande 3 par l'intermédiaire de l'ankyrine ou l'interaction entre la spectrine, l'actine et la glycophorine se fait par l'intermédiaire de la protéine 4,1, ce sont des interactions verticales.
- structure de l'hémoglobine : Les hémoglobines humaines sont tétramériques, 4 chaînes polypeptidiques de globines identiques deux à deux et chaque chaîne de globine porte un hème qui est le site actif de liaison avec l'oxygène. Le type de chaîne de globine détermine le type de globine. L'hémoglobine majoritaire chez l'homme c'est 2 chaînes ubiquitaires alpha : alpha 2 bêta 2 est l'hémoglobine de type A. Alpha 2 delta 2 est l'hémoglobine A2 qui est minoritaire. L'hémoglobine fœtale est constitué de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma, cette hémoglobine fœtale est cherché à mettre en évidence lorsqu'il y a accouchement : une femme qui est rhésus négatif et qui met au monde un enfant rhésus positif. S'il y a passage d'hémoglobine fœtale au niveau de la mère il faut le savoir car il y a possibilité d'alloimmunisation c'est à dire que la mère synthétise anticorps dirigé contre rhésus et lors d'une prochaine grossesse si le 2ème enfant est à nouveau rhésus positif les Immunoglobulines IgG passent la barrière et lors de la deuxième grossesse ces immunoglobulines vont détruire les hématies qui sont rhésus positif.
Au premier jour de vie intra utéraux il n'y a pas de chaîne ubiquitaire mais des chaînes téta et epsilon.
- structure primaire : la chaîne alpha comporte 141 AA, 146 pour la bêta.
- structure secondaire : les acides aminés sont enroulés en spirales autour d'un axe donc constitue une hélice alpha.
- structure tertiaire : c'est la plicature de cette spirale alpha qui permet la constitution d'une zone où on aura le site actif : l'hème pour la fixation de l'oxygène.
- structure quaternaire : Association des 4 molécules de globines. Il existe entre les hétérodimères alpha 1 et bêta 1 des liaisons qui sont nombreuses et étroites alors qu'entre les hétérodimères alpha 1 et bêta 2 on aura des liaisons moins nombreuses, moins rigides et qui permettront des changements de conformation spatiale dont les glissements de chaînes de globines les unes par rapport aux autres pour faciliter l'accès de l'oxygène au site héminique.

La forme oxygéné est dite relâché et la forme contrainte qui a une faible affinité pour l'oxygène. L'hème qui se fixe sur chaque molécule de globine est un hétérocycle tétrapyrolique, les noyaux pyrrols sont reliés entre eux pas des radicaux et le fer en position central est relié au noyau pyrol par l'intermédiaire d'une molécule d'azote. Il reste deux valences libres : une pour la chaîne de globine et une pour l'oxygène.
-Origine des érythrocytes : Les éléments sont issues de la moelle osseuse hématopoïétique Durant les premiers jours de vie intra vasculaire ils contiennent encore de l'ARNr qui peut être mis en évidence par le bleu de crésyl brillant ou le bleu de méthylène qui sont des colorants pour mettre en évidence les filaments fins à l'intérieur des hématies, ces éléments qui contiennent de l'ARNr sont dénommés « réticulocytes » qui représentent 1% des hématies. Leur concentration est de 20 à 120 giga /L. Leur intérêt : Suite à une hémorragie il va y avoir adaptation des volumes et le patient va s'adapter en synthétisant beaucoup plus de globules rouges, si le nombre de réticulocytes augmentent c'est qu'il y a une bonne adaptation, s'il n'y a pas d'augmentation c'est qu'il y a un problème au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique. Après 24 heures de vie, ces ARNr ne sont plus mis en évidence.
Propriétés des érythrocytes : grande plasticité puisque les globules rouges peuvent passer dans les capillaires inférieurs à leurs tailles, les GR ont une tendance à l'agrégation, peuvent former des rouleaux et ceci est favorisé par les concentrations élevées de fibrinogène. Les GR ont également tendance à agglutination en présence d'anticorps, agglutination finalisé par une lyse cellulaire des GR. On utilise cette propriété pour déterminer les groupes sanguins et dans certaines pathologies il peut y avoir des auto anticorps dirigés contre certaines parties du GR et à ce moment c'est une agglutination qui a tendance à la destruction intravasculaire.
Fonction des globules rouges : Le transport d'oxygène et du gaz carbonique.
Destinée : L'érythrocyte possède un stock de protéine qu'il ne peut pas renouvelé car pas de noyau, plus de ribosomes. La dérivée est donc limité à 120 jours. Durant cette période de vie les capacités du globules rouges diminuent c'est à dire capacité de déformation qui va diminuer, l'affinité pour l'oxygène va aussi diminuer. Au bout de 120 jours ces éléments

seront détruits par les macrophages majoritairement au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique et de façon minoritaire au niveau splénique. Le fer sera recyclé.

Morphologies :

-Les inclusions exogènes sont essentiellement le paludisme et à l'intérieur du globule rouge on met en évidence après coloration au MGG un anneau bleuté avec une ponctuation de juif et ceci se voit dans le cadre d'une infection à plasmodium falciparum qui est un des principaux agents du paludisme.

-Les inclusions endogènes sont le reflet de troubles de la synthèse de la lignée érythroblastique :

1-la première est celle des réticulocytes qui est physiologique mais on peut aussi mettre en évidence des hématies qui sont ponctuées, mise en évidence de grains de couleur brun chamois après coloration au MGG et ceci traduit un trouble de la synthèse de l'hème,

2-on peut mettre en évidence les corps de Jolly et les anneaux de Cabote. Les corps de Jolly sont des ponctuations rouges vifs au MGG et ils sont constitués d'acide deoxyribonucléique. Les anneaux de Cabots sont des filaments fins disposés en 8 au centre de l'hématie, ils sont colorés en rouge et ils représentent des reliquats de la membrane nucléaire. Ces deux inclusions représentent des troubles de la maturation érythroblastique.

3-les granulations sidérotiques (du fer) qu'on peut voir de façon physiologique dans 3/5% des hématies, c'est du fer de réserve non héminique non inclus dans la constitution de l'hème et on le mets en évidence généralement grâce à la coloration de Perls donc on met en évidence des grains de couleur bleu. S'il y a augmentation de la quantité de fer dans les globules rouges, il y a perturbation de la synthèse de l'hémoglobine.

4- Corps de Heinz qui ne sont pas mis en évidence par le MGG mais par colorant vitaux : bleu de méthylène et ces corps de Heinz représentent la précipitation des hémoglobines instables/pathologiques et on verra ces précipitations en dessous de la membrane cytoplasmique.

→ **Leucocytes :**

Ce sont les globules blancs. Le chef de fil est le polynucléaire neutrophile. On distingue 5 types de leucocytes :

1- Le polynucléaire neutrophile

Morphologie après coloration au MGG : Cellule de taille petite de 12 micro mètre de diamètre. Son noyau a une chromatine condensée en motte, noyau segmenté généralement en 2 à 5 lobes, lobes reliés entre eux par des ponts de chromatine. On peut voir des hyposegmentations du noyau dans le cadre de processus infectieux où l'organisme a besoin de répondre très rapidement et donc va synthétisé de nouveaux polynucléaires neutrophiles et à ce moment là l'étape de maturation avec la segmentation du noyau ne sera pas effectué donc sera mise en circulation éléments dont maturation pas complètement finit mais ce sont des éléments fonctionnelles dans la majorité.

Le cytoplasme est de couleur beige rosé. On met en évidence **2 types de granulations :**

- Granulations très fines rouges vifs qui sont des granulations dites azurophiles.
- Granulations spécifique de la lignée polynucléaire neutrophile, ce sont des granulations qui apparaissent marron beige ou brun chamois.

En faite il existe 5 types de granulations identifiables biochimiquement :

- granulations azurophiles de couleur rouge qui contiennent des peroxydases (comme la hyélopéroxydase), ce sont des granulations primaires et on en individualise 2 sous types : celles qui contiennent ou pas de défensine qui est une molécule qui a une activité antibactérienne.
- granulations péroxydase négative : Il y a 2 sous types : les granulations spécifiques de la lignée qui sont de couleur brun chamois qui contiennent de la lactoférrine, du lysozyme ; les granulations qui contiennent de la gélatinase qui est importante pour la migration des polynucléaires neutrophiles car elle permettra la digestion de la basale sur laquelle repose les cellules endothéliales pour que le polynucléaire quitte le torrent circulatoire pour aller au niveau tissulaire.

-La 5ème granulation est représenté par une vésicule dite sécrétoire qui contient un cluster de différenciation CD.

Pour ces 5 sous types, les vitesses d'exocytoses de ces granulations sont différentes.

Propriétés : Il est bien représenté à 1,5 à 7 giga /L. Les poly nucléaires neutrophiles se répartissent en 2 compartiments : circulatoire et un poule de cellule de margination qui sont accolés aux cellules endothéliales et qui pourront être mobiliser très rapidement avec l'adrénaline lors d'un effort physique important. La durée de vie intravasculaire est de 24 heures ensuite ils passent dans les tissus où ils vivent aussi 24 heures puis ils sont éliminés dans les sécrétions. En dessous de 1,5 giga/L c'est une neutropénie. En dessous de 0,5 giga/L on parle d'agranulocytose qui se voit souvent chez des patients avec traitements anticancéreux car ces anticancéreux ne sont pas spécifiques des cellules malignes mais ont une action général sur les cellules qui ont des capacités de renouvellement rapide donc les cellules digestives, les cellules de la moelle osseuse hématoiétique. Lorsqu'il y a une chimiothérapie il y a risque d'agranulocytose donc ce sont des patients qui ont la première ligne de défense qui est constitué par les polynucléaires neutrophiles qui est supprimée et le risque infectieux est très augmenté et s'il y a infection le risque de mortalité est important.
Le polynucléaire neutrophile a une capacité de mobilisation importante de l'ordre de 20 micro mètres par minute. Le déplacement se fait généralement au hasard sauf s'il existe un gradient de concentration en chimiokine et à ce moment là on aura une migration qui va être orientée. De façon spontanée, les polynucléaires neutrophiles peuvent rouler sur les cellules endothéliales lors de phénomènes de marginalisation. S'il y a un gradient de chimiokine locale avec activation de cellules endothéliales, il va y avoir un recrutement c'est à dire que le polynucléaire va resté un peu plus au contact de ces cellules endothéliales. Il va y avoir activation d'un certain nombre de molécules qui vont augmenter l'adhérence et ensuite ouverture des cellules endothéliales pour permettre le passage des polynucléaires neutrophiles, destruction de la basale et migration des polynucléaires au niveau tissulaire où il exerce son action.
- Action : Destruction des microorganismes au niveau tissulaire, il y a eu chimiotactisme = recrutement de ces polynucléaires. Il y a adhérence entre polynucléaire neutrophile et la bactérie, adhérence favorisée par la présence d'anticorps, certaines molécules du complément : c'est le phénomène d'opsonisation. Lorsqu'il y a un contact important il y a activation membranaire avec émission de pseudopodes qui fusionnent donc il y a internalisation de la bactérie avec la constitution d'un phagosome puis il y a migration des granules du lysosome vers ce phagosome ce qui donnera un phagolysosome. Dans celui ci il y a abaissement du PH important ce qui permet d'activer le lysozyme et l'action de la lactoférrine qui a une activité antibactérienne. Le plus important c'est la présence de myélopéroxydase dans ce lysosome et cette myélopéroxydase va permettre de coupler des radicaux halogénés (clore, iode) à des radicaux hydroxyles qui seront très toxiques vis à vis des bactéries. L'activité de production de radicaux oxygénés est très importante. Donc la myélopéroxydase permet la production de radicaux oxygéné, la superoxyde dismutase permet la transformation d'anions superoxydes en eau oxygéné qui est très toxique pour la bactérie.

2- Polynucléaire éosinophiles
Moins représentés que les neutrophiles.
-Morphologie : Au niveau du noyau la chromatine est identique à celle du neutrophile c'est à dire en botte condensée. Dans le cytoplasme on met en évidence des granulations spécifiques de lignée de couleur orangée après coloration au MGG. C'est un élément qui est un peu plus grand que le neutrophile car taille entre 12 et 17 micro mètre.
Il peut synthétisé des médiateurs qui participent à des phénomènes inflammatoires et à des phénomènes antibactériens, anti parasitaires, ce sont essentiellement des protéines cationiques qu'on retrouvera dans les granules spécifiques et on peut mettre également en évidence des médiateurs phospholipidiques qui sont néoformés, des enzymes lysosomale telles que les collagènases, les catalases, histaminases, phospholipases. Une protéine particulière : la lysophospholipase peut polymérisé et constitué des formations cristallines : ce sont les cristaux de Charcot Leyden de grandes tailles dans le cytoplasme qui ne sont pas entourés d'une membrane. On peut voir également ces formations cristalloïdes dans les produits de lavage bronchoalvéolaire et donc hors de la cellule. Cette lysophospholipase protégerait l'éosinophile de certaines agressions toxiques. Le polynucléaire basophile est également capable de synthétiser cette lysophospholipase et de produire ces cristaux.

Les protéines cationiques mis en évidence dans les granules spécifiques vont apparaître à un stade précoce du développement.
En ME : On peut objectivé dans cette grosse granulation orangée une inclusion cristalline et autour de cette inclusion une sorte de matrice qui est plus claire. L'affinité tinctorial des granules pour les colorants acides (éosine) est dû à la richesse en protéine basique et c'est ce qui va donné à la cellule cette aspect orangée très caractéristique.
Le cristalloïde central est constitué par la MBP (médio basique protéine), dans la matrice on va retrouvé d'autres protéines cationiques comme l'ECP (éosinophile cationique protéine), l'EDN et l'EDX qui sont des neurotoxines. Il est important de se souvenir que ces 3 protéines induisent une cytotoxicité (destruction des cellules agents infectieux) qui est oxygène indépendantes, ce ne sont pas des peroxydases
On peut mettre en évidence dans les protéines cationiques l'EPO qui est une peroxydase spécifique de l'éosinophile et cet EPO aura donc une cytotoxicité oxygène dépendante, elle permettra la constitution de radicaux oxygénés. Néanmoins la péroxydase éosinophile n'a pas ou peu la possibilité de coupler les radicaux oxygéné aux radicaux halogénés donc une capacité de cytotoxicité inférieur à celle du polynucléaire neutrophile.
Ils ont un métabolisme basal et production de radicaux oxygénée supérieur à celle du polynucléaire neutrophile.
Les éosinophiles sont capables de générer des médiateurs néoformés : des prostaglandines, certaines leucotriènes qui sont des médiateurs chimiotactiques et vasoactif qui peuvent induire un spasme au niveau vasculaire par contraction des cellules musculaires lisses. Ces leucotriènes participent à l'entretient du phénomène inflammatoire.
- Données quantitatives : Il existe un poule marginal et un pouls circulant. La concentration est < 0,5 giga/L. Si augmentation de cette concentration on va recherché certaines parasitoses ; les polynucléaires éosinophiles s'accumulent dans les tissus où ils peuvent rester 2/4 jours. Ils ont un temps de circulation comme le neutrophile de 24 heures.
L'éosinophile porte des récepteurs, par exemple il peut réagir par éosinophile chémo atractant factor qui est sécrété par le polynucléaire basophile. Il peut réagir à certaines interleukines mais également à certaines leucotriènes, il a une capacité de phagocytose moins importante que celle des neutrophiles. En effet les récepteurs pour certaines fractions du complément ont une affinité moins importante. Il y a également des récepteurs pour les fragments FC des immunoglobulines qui ont aussi une affinité moins grande. L'action bactéricide est moins importante que celle du neutrophile.
Une fonction principale est la défense antiparasitaire : il induit au niveau des lymphocytes T la sécrétion de l'éosinophile stimulating promotor (ESP) qui va spécifiquement aller stimuler au niveau de la Moelle osseuse hématopoïétique la lignée éosinophile donc augmentation de leurs concentrations. D'un autre coté le parasite stimule la production de plasmocytes qui sont des cellules dérivant des lymphocytes B et qui sont capables de générer des anticorps. En finalité le parasite est recouvert d'anticorps qui seront reconnu par le polynucléaire éosinophile donc destruction du parasite soit par phagocytose soit contact proche et libération locale extra cellulaire des enzymes détruisant le parasite donc processus inflammatoire plus important que si internalisation + destruction.
L'éosinophile intervient par libération de cytokine pro inflammatoire telle l'interleukine 1 ou 6 et il faut considéré cette cellule comme immunocompétente du fait de ces produits de sécrétions.

3-Polynucléaire basophile
Encore moins représenté que l'éosinophile.
Il est bien identifiable, c'est une cellule de petite taille qui contient dans le cytoplasme des granulations apparaissant de couleur noir après coloration au MGG, elles sont très abondantes et recouvre partiellement le noyau qui est peu ou pas segmenté et qui a une chromatine dense. Ces éléments sont issues de la moelle osseuse hématopoïétique où sont effectués leurs maturations, ceci en opposition aux mastocytes qui sont des éléments qui leurs ressemblent mais dont la maturation est intra tissulaire. La durée de vie de ces éléments dans le sang circulant est de quelques jours. La concentration sanguine est de < 0,1 giga/L.

Les médiateurs : dans les granulations spécifiques on retrouve l'histamine, des élastases, des leucotriènes, la MBP (medio basique protéine de l'éosinophile).
Dans les granulations non spécifiques il y a des phosphatases acides.
Les récepteurs qui sont importants au niveau du basophile : récepteurs pour le fragment FC des Ig de type E, G, pour l'interleukine 2 et pour le Stemcell factor (SCF) qui intervient dans la maturation de ces éléments.
-Propriétés : Hypersensibilité. Lorsqu'un patient est piqué au foie par des guêpes, il va avoir production d'immunoglobuline E et lors d'un deuxième contact avec les allergènes, les IgE qui vont se fixer sur les basophiles vont être pontés par l'allergène et en présence de calcium on va avoir libération des médiateurs. Ces médiateurs vont agir sur le muscle lisse, les glandes (glande à mucus), la microcirculation, les médiateurs favorisent le recrutement local des polynucléaires éosinophiles (car celui ci possède récepteur pour éosinophile chémoatractant factor synthétisé par basophile).
Quand il y a action de ces médiateurs : il y a vasodilatation et au niveau de la microcirculation le passage de plasma du secteur vasculaire vers tissulaire. Il y a bronchoconstriction c'est à dire diminution du calibre des voies aériennes et en même temps il y a augmentation de sécrétion du mucus donc les patients vont avoir difficultés respiratoires. S'il y a vasodilatation avec extravasation du plasma vers secteur interstitielle ces gens vont avoir une tension artérielle qui va chuter. En fait ces patients sont extrêmement sensibles et doivent avoir sur eux des corticoïdes si ils sont piqués et dans certains cas si ce patient se fait piqué au niveau des voies aériennes supérieurs, le pronostic vitale peut être en jeux.
Donc cet élément est essentiel à l'hypersensibilité immédiate lorsqu'il y a synthèse d'Ig E.

→ Mastocyte

Ce sont le corollaire tissulaire du polynucléaire basophile. Il intervient dans l'hypersensibilité immédiate comme le basophile.
-Morphologie : Après MGG, il est caractérisé par des granulations méta chromatiques qui apparaissent de couleur noire, ces granulations recouvrent partiellement le noyau, elles ont un contenu hétérogène : un matériel amorphe ou granulaire.
2 types de mastocytes chez l'homme : C'est une distinction biochimique en fonction du contenu en protéase.
- Les mastocytes qui contiennent la tryptase ne sont pas mis en évidence au niveau de la peau par contre les mastocytes qui ont un équipement enzymatique en tryptase et en kimase peuvent être mis en évidence au niveau cutané et ces mastocytes sont bien représentés au niveau de la sous muqueuse intestinale. Ce mastocyte avec cet équipement en tryptase et kimase n'est pas mis en évidence au niveau des parois alvéolaire alors que celui qui est seulement tryptase peut y être mis en évidence. La morphologie des granules est variable en fonction de l'équipement biochimique. Retenir les critères différentielles principaux entre ces deux types de mastocytes.
Ces 2 types de mastocytes interviennent dans l'hypersensibilité immédiate. En effet les deux sont capables de se dégranuler suite à un pontage des immunoglobulines E ; ils vont libérés des médiateurs qui sont soit préformés comme l'histamine, l'héparine, les protéases mais également des médiateurs qui peuvent être néosynthétisés : lipidique qui dérivent de l'acide arachidonique comme certaines prostaglandines. C'est l'ensemble de ces médiateurs qui vont induire la réaction d'hypersensibilité immédiate.
On met en évidence sur la surface du mastocyte des récepteurs pour des molécules d'adhésion, et une densité de récepteur pour le stemcelf factor qui est beaucoup plus importante par rapport au basophile.
La maturation de ces mastocytes s'effectue dans le tissu où il va exercer sa fonction et non au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique sauf si sa destinée est d'y rester. Donc les éléments qui vont passer dans le sang sont immatures, ce sont des précurseurs engagés dans une voie de différenciation. La maturation de ces mastocytes dure 2/3 mois dans le tissu final et c'est en fonction de l'environnement cytokinique qu'on va avoir l'un des deux types de

mastocytes : celui qui est tryptase ou kimase et tryptase positif et là c'est l'interleukine 4 qui intervient pour la différenciation vers un mastocyte tryptase et kimase positif. Le stemcelf factor peut être sécrété par les fibroblastes ou les cellules endothéliales.

→ **Le thrombocyte = plaquette.**

Ces éléments circulants sont bien représentés : 150 à 400 giga/L. Ils interviennent essentiellement dans l'hémostase primaire. Ce sont des particules anucléées de 2 à 4 micro mètre de diamètre. Après MGG on distingue 2 zones : une zone centrale = le granulomère qui sont des ponctuations rouges violacés et une zone périphérique plus claire dénommé le hyalomère.

La membrane plaquettaire a une structure classique : bicouche phospholipidique néanmoins sur le versant externe il existe un environnement que l'on dénomme atmosphère péri plaquettaire et c'est cette zone qui est capable d'absorber des facteurs de la coagulation donc les plaquettes interviennent non seulement dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation. Sous la couche phospholipidique on peut mettre en évidence des micro filaments constitués de protéines contractiles telles que la trombosténine. Ceci lors de la contraction de la plaquette permettra l'émission de pseudopodes, la création de canalicules et ceci permettra l'expulsion des granulations. Il y a 2 types de granules :

- **granules alpha** : Contiennent le fibrinogène, L'antigène lié au facteur 8 de la coagulation, la bêta tromboglobuline, le facteur 4 plaquettaire, la fibronectine.
- **granules denses** : contiennent du calcium, la sérotonine, ATP, ADP.

Ces plaquettes sont bien représentés au niveau circulant, il existe aussi un poule stocké au niveau de la rate et qui correspond à 1/3 de l'ensemble des plaquettes.

La durée de vie est de 8 à 10 jours et leur volume est de 8 à 11 fento litre.

Remarque : Suite à un traumatisme, des patients peuvent être splénectomisés donc ils n'auront plus de possibilité de stocker des plaquettes au niveau de la rate et ce sont des patients qui auront des chiffres systématiquement supérieur à 450 giga/L sans pour autant qu'il y ait risque de thrombose particulier. A l'inverse des gens qui présentent un hypersplénisme (grosse rate) : par exemple un alcoolique ancien qui a développé au niveau hépatique une cirrhose hépatique, la conséquence est une hypertension portale donc mise en charge de tous les vaisseaux d'amont et donc il y a en conséquence une rate qui augmente de volume. La conséquence de cette augmentation de volume c'est que le stockage des plaquettes est augmenté et ce sont des gens qui auront systématiquement une thrombopénie, c'est à dire nombre de plaquettes circulantes légèrement diminué. Souvent en même temps il existe un stockage des polynucléaires neutrophiles au niveau de la rate donc également une neutropénie.

- **Propriétés :** Elles interviennent dans l'hémostase primaire et dans la coagulation qui peut arriver après l'hémostase primaire. Cette hémostase primaire va survenir par exemple lors de lésions de petits vaisseaux et ceci va aboutir à la constitution d'un thrombus plaquettaire qui va obturer les vaisseaux et ensuite il y aura une réparation tissulaire.

Chronologiquement :

1- Lésion vasculaire : Quand il y a lésion vasculaire il va y avoir perte de cellules endothéliales, l'endothélium est déchiré et on va avoir une exposition du sous endothélium, des fibres de collagènes au torrent circulatoire.

2- Réaction vasculaire : C'est une vasoconstriction et donc il y a une baisse de la pression locale et une baisse de la vitesse de défilement des éléments et notamment des plaquettes. Ceci va permettre de réaliser la 3ème étape qui est la phase d':

3- Adhésion : En effet si les plaquettes passent très rapidement au niveau de la lésion elles ne peuvent pas adhérer au sous endothéliale donc lors de la phase d'adhésion on va avoir des plaquettes qui vont adhérer au sous endothélium par l'intermédiaire du facteur de Vim Brant qui reconnaît la glycoprotéine 1B (GP1B) des plaquettes. Une fois que la plaquette est ponté au sous endothélium, il y a :

4- Activation des plaquettes donc il y a dans un premier temps un changement morphologique de la plaquette, elle va devenir sphérique, elle va émettre des pseudopodes, il va y avoir des invaginations et il y a la réaction de libération de contenu granulaire : l'ADP va être important pour activer encore plus ces plaquettes, le calcium va permettre le pontage entre les plaquettes ainsi que le fibrinogène.

Dans les plaquettes il y a une synthèse de prostaglandines : à partir de l'acide arachidonique il y a constitution d'endopéroxyde grâce à une enzyme la cyclo oxygènase et dans les plaquettes ces endopéroxydes sont transformés en thromboxane A2 et cette molécule est un puissant vasoconstricteur et c'est un inducteur de l'agrégation.
Au niveau de la cellule endothéliale il y a synthèse d'endopéroxyde à partir de l'acide arachidonique mais on aura pas de TXA2 mais il y a synthèse de la PGI2 (prostaglandine) qui est un agent vasodilatateur et anti agrégant.
D'un point de vue physiologique, quand pas de lésion vasculaire la cellule endothéliale produit un facteur vasodilatateur et un facteur antiagrégant. Lorsqu'il y a atteinte de l'endothélium, de façon locale il y a diminution de la concentration de ce facteur antiagrégant. Du fait de l'activation des plaquettes qui auront étés pontés au sous endothélium par l'intermédiaire du facteur de Von Vimbrant une augmentation et libération de TXA2 qui va favoriser l'agrégation plaquettaire. D'autre part la plaquette est également le support d'une activité pro coagulante et le facteur plaquettaire 3 est exprimé à la surface de ces plaquettes et il va être le support de la coagulation endogène.
5- Phase d'agrégation des plaquettes : Elle est réalisé par le fibrinogène qui va ponter les plaquettes et reconnaît un hétérodimère glycoprotéique : la glycoprotéine 2B3A et ce pontage ne peut être réalisé qu'en présence de calcium. Cet agrégat plaquettaire est réalisé dans rapidement en 2 à 3 minutes et il va être consolidé par la formation de fibrine qui est la finalité de la coagulation.
La coagulation intervient de façon synergique avec l'hémostase primaire. D'autre part ces plaquettes possèdent à leur surface des récepteurs pour le fragment FC des immunoglobulines G, E et elles peuvent induire une dégranulations donc il faut considérer les plaquettes comme des éléments intervenant dans l'immunité.

→1 Elément circulant et son corollaire tissulaire : Système des phagocytes mononucléés.
Il y a 3 compartiments : un médullaire où on retrouve les précurseurs, un compartiment sanguin où on retrouve les monocytes et lorsque les monocytes migrent au niveau tissulaire on a un 3ème compartiments et là les monocytes sont dénommés macrophage. Lorsqu'on parle de phagocyte mononucléé on exclus de ce système les cellules de Langhérans, les cellules dendritiques bien que ces éléments interviennent comme les monocytes et macrophages dans l'expression des antigènes pour induire une réponse immunitaire. Il faut bien faire cette distinction entre cellules présentatrices d'antigène : Monocyte, macrophage, cellule dendritique d'origine myéloïde alors que lorsqu'on passe du système des phagocytes mononucléés on exclus les cellules dendritiques, cellules de Langhérans puisque les précurseurs ne sont pas communs avec ceux des monocytes.
En MO du monocyte : Fait 10 à 18 micro mètre de diamètre. Le cytoplasme a des contours irréguliers, il est de couleur bleu gris (bleu orage). Dans ce cytoplasme on peut voir des granulations azurophiles donc qui apparaissent de couleur rouge au MGG, ces granulations sont relativement fines. Le noyau est en position central, le plus souvent il a un aspect polymorphe voir en fer à cheval. La chromatine présente un aspect peigné, assez fine mais pas autant que les précurseurs comme myéloblaste. Les caractères nucléaires sont important pour différencier ces monocytes de grands lymphocytes. La présence de quelques vacuoles intra cytoplasmiques peut permettre la différenciation entre monocyte et un grand lymphocyte bien que les vacuoles intracytoplasmique soient le plus souvent vue sur les macrophages.
En ME : On met en évidence de nombreux lysosomes qui correspondent aux granulations azurophiles. 2 types de granulations :
1- Contient principalement des myélopéroxydases, des phosphatases acides.
2- Qui en est dépourvues et qui a différents types d'antigènes et marqueurs de membrane.
On peut voir des expansions cytoplasmique : des pseudopodes qui permettront l'ingestion de particules étrangères.
-Caractéristiques cytochimiques des monocytes : On peut mettre en évidence les peroxydases (myélopéroxydases) comme dans les polynucléaires neutrophiles mais la réaction est moins intense. On peut mettre en évidence une activité estérasique, c'est la réaction des Naphtol ASD acétate qui dans la lignée monocytaire est inhibé par le fluorure de sodium alors que cette réaction n'est pas inhibé par le fluorure de sodium dans le polynucléaire neutrophile.

A quoi sert cette distinction : Lorsqu'un patient se présente avec une leucémie aiguë et si les cellules sont très peu différenciés et qu'on a du mal à dire si c'est une leucémie aiguë myéloblastique, monoblastique ; on va s'aider de ces réactions cytochimiques pour savoir si les éléments immatures circulants de ce patient appartiennent à la lignée myéloïde ou à la ligne monocytaire. Ca aide à classifier le type de leucémie aiguë mais des fois on arrive pas à parfaitement identifier ces éléments immatures et on s'aide des antigènes de membrane, des clusters de différenciations (CD) et cette détection des antigènes de membrane est assuré par une technique : la cytométrie en flux.

-Données quantitatives : Les monocytes ont un poule marginale et un poule circulant dans le rapport ¾ pour cellules marginées (accolées aux cellules endothéliales), ¼ d'éléments circulants. La demi vie dans le sang est de 8 heures et le nombre totale de monocyte circulant est 0,2 à 1 giga/L. Le monocyte reste 8 heures dans le sang, le quitte pour aller dans différents tissus où ils vont devenir des macrophages et on peut avoir plusieurs types de macrophages : des non spécialisés ou des spécialisées qui ont une morphologie particulière par rapport au tissu qu'ils ont colonisé.

En MO : les macrophages sont des éléments de grandes tailles : 20 à 80 micro mètre de diamètre. Ils peuvent présenter un ou plusieurs noyaux avec une chromatine fine, on peut voir un nucléole par ce que ce sont des éléments actifs donc ont une morphologie de cellules activées. Le cytoplasme a un contour qui est irrégulier, on met en évidence de nombreux signes de phagocytose : des vacuoles intracytoplasmique de différentes tailles, des inclusions intra cytoplasmiques, des dépôts pigmentés. Par exemple un patient chez qui on va chercher une hémorragie méningée donc la présence de sang dans le liquide céphalo rachidien, le patient ne s'est pas présenté tout de suite aux urgences et on veut savoir s'il y a eu hémorragie méningée et on demande la recherche de sydérophages qui sont des macrophages qui ont phagocytés du fer de globules rouges et pour mettre en évidence ce sydérophage on utilise la coloration de Perns qui met en évidence le fer dans les macrophages. Pour qu'il y ait phagocytose des globules rouges il faut qu'il y ait eu dégradation des globules rouges à l'intérieur du macrophage.

Certain macrophage porte le nom d'histiocyte, ce sont les macrophages qui ne sont pas spécialisés, on les rencontre dans le tissu conjonctif (de soutient des muqueuses par exemple) par contre au niveau hépatique les macrophages ont le nom de cellules de Kupfer, ce sont des macrophages qui vont stocker du fer entre autre. Au niveau du poumon on met en évidence des macrophages alvéolaires qui ont de nombreuses vacuoles cytoplasmique, des expansions cytoplasmiques importantes alors que dans les séreuses (plèvre, péritoine), les macrophages ont plutôt un aspect ovoïde, les expansions cytoplasmiques sont peu nombreuses et les vacuoles peu présentes.

Attention : On décrit un macrophage comme présentant un « aspect » dendritique, ce ne sont pas des cellules dendritiques mais l'aspect est dendritique du fait des expansions cytoplasmiques.

En ME : les expansions nombreuses, l'appareil vacuolaire très développé. D'un point de vue cytochimique on retrouve les myélopéroxydases, les estérases. D'un point de vue immuno cytochimique qui est commun au monocyte et macrophage, on peut mettre en évidence des produits de synthèse comme le lysozyme qui est une enzyme qui est capable de lyser les parois bactériennes, c'est également un élément important si un patient a une leucémie aiguë, qu'on veut savoir si c'est plutôt une atteinte de la lignée myéloïde ou monocytaire on cherchera à faire un dosage de ce lysozyme. D'autre part dans les monocytes/ macrophages on peut mettre en évidence l'alpha 1 antitrypsine, l'alpha 1 anti chimotrypsine qui sont des protéines inhibitrices de protéases.

Les monocytes/macrophages ont des antigènes de différenciation au niveau de la surface membranaire : Ils possèdent des récepteurs pour les fragments FC des Ig, des récepteurs pour des fragments du complément, ça intervient dans le phénomène d'opsonisation. A la surface de ces cellules on met en évidence les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces molécules de classe II sont indispensables à la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

-Rôle du monocyte/macrophage dans l'immunité : C'est une cellule effectrice de l'immunité. Elle peut détruire les cellules tumorales par la sécrétion de dérivés oxygénés,

sécrétion de TNF alpha. Ces macrophages peuvent détruire des agents infectieux : on peut avoir une destruction intracellulaire après phagocytose ou extra cellulaire si phagocytose pas possible parce que l'agent a une taille trop importante. Si il y a phagocytose, qu'il y ait activation des lysozymes ou des peroxydases il faut un abaissement de PH à l'intérieur du phagosome qui va devenir un phagolyzosome après fusion phagosome et lysosome. Les macrophages sont très sensibles à l'interféron gamma qui déclenche le métabolisme oxydatif, interféron qui peut être sécrété par les fibroblastes du tissu conjonctif et par les lymphocytes T. Par exemple sur schéma : Un macrophage va présenter à un lymphocyte T un antigène qu'il aura façonner, qu'il exprima en association avec les molécules de classe II du CMH, il va y avoir stimulation du lymphocyte T avec du TNF alpha par exemple. Le lymphocyte T va réagir, va s'auto stimulé en sécrétant de l'interleukine 2 et en même temps il sécrète le récepteur pour l'interleukine 2 donc c'est une boucle de régulation autocrine. Le lymphocyte T va sécrété de l'interféron gamma qui va stimuler le macrophage et sur les deux types cellulaires, si au départ il y avait simplement présentation de l'antigène en association avec la molécule classe II, on va avoir expression de molécules dites de co stimulation ce qui renforce le contact entre les deux types cellulaires et donc la réaction immunitaire.

→ Les cellules dendritiques

Elles sont composés des cellules de Langhérans, des cellules inter digitées, des cellules voilées retrouvées dans les canaux lymphatiques, les cellules interstitielles dendritiques mis en évidence dans certains organes. On exclus de ces cellules dendritiques d'origine myéloïde les cellules folliculaires dendritiques que l'on retrouvera dans les follicules lymphoïdes car ces cellules dendritiques folliculaires ont une origine mésenchymateuse et d'autre part on exclu également les cellules dendritiques thymique (du Thymus) qui ont une origine lymphoïde.

Ces cellules dendritiques d'origine myéloïde ont des caractères en communs : La potentialité d'incorporer l'antigène et de l'exprimer à la surface de la cellule, la capacité de migrer sélectivement à travers des tissus. La capacité d'interagir et de stimuler la réponse de type T. C'est donc surtout une définition fonctionnelle.

En MO : la morphologie (phénotype) est variable en fonction de leur localisation.

-la **cellule de Langherans** retrouvée au niveau de l'épiderme a un noyau plurilobé. Dans le cytoplasme on met en évidence des granulations éosinophiles dites de « Birbeck ». Ces cellules ne contiennent pas de mélanosomes bien qu'étant dans l'épiderme.

-Les **cellules dendritiques du derme** : ont un noyau encoché, chromatine fine, les limites cytoplasmiques sont mal définies.

En ME :

-la cellule de Langhérans présente peu d'organites intracellulaires. Ca permet de montrer que ces granules de Birbeck sont constitués de l'accolement de membranes entre lesquelles on a des particules opaques aux électrons.

-la **cellule dendritique du derme** : possède les caractéristiques d'une cellule métaboliquement plus active avec un équipement de synthèse plus développé (REG, appareil de golgi, mitochondries) et elles ne contiennent pas de granules de Birbeck.

Dans ces cellules dendritiques on ne met pas en évidence de myélopéroxydases, on retrouvera des estérases non spécifiques, de la phosphatase acide. L'expression de molécules de surface est variable en fonction de la localisation :

- dans la **cellule de Langhérans** les molécules HLA classe II sont peu exprimés alors qu'elles ne sont plus dans les cellules dendritiques du derme ou cellules inter digitées

Les cadhérines sont des molécules à rôle dans l'adhésion cellulaires, sont fortement exprimés dans la cellule de Langhérans et moins dans les cellules dendritiques du derme ou les cellules inter digitées Ceci s'explique par le fait qu'on a dans la MOH les précurseurs des cellules dendritiques qui passent dans le sang, aller au niveau du derme et ensuite cette cellule dendritique du derme va gagner l'épiderme pour devenir une cellule de Langhérans. A un moment elle va être au contact avec un antigène : il va y avoir une réaction inflammatoire locale et la cellule de Langhérans va capturer l'antigène, quitter l'épiderme et pour le quitter il faut qu'il y ait diminution de l'adhésion cellulaire donc diminution de l'expression des cadhérines. La cellule de Langhérans va venir dans le derme, c'est une cellule qui sera plus

active car va devoir dégrader, façonner l'antigène pour pouvoir après le présenter aux lymphocytes T. Dans le derme, la cellule dendritique du derme va quitter le derme par les vaisseaux lymphatiques et ensuite elle va aller au niveau du ganglion où dans un premier temps cette cellule dendritique porte le nom de cellules voilées parce que les expansions cytoplasmique sont très nombreuses et lorsque cette cellule va pénétrer le parenchyme ganglionnaire elle va devenir une cellule interdigitée et c'est là que l'on a la plus forte expression de molécule de classe II du CMH parce que c'est au niveau du ganglion qui correspond au territoire cutané que l'on va avoir la présentation de l'antigène au lymphocyte T. Cette systématisation est importante à retenir.
Les cellules de Langhérans, cellules dendritiques dérivent d'une cellule souche mais il n'y a pas de précurseurs communs avec la lignée des monocytes donc éléments bien distincts.

→ Lymphocytes.

2 types : les petits et les grands. C'est une distinction morphologique et le plus intéressant c'est l'approche immunologique.

- **Petit lymphocyte** : 7/8 micro mètre de diamètre. Le noyau occupe la quasi totalité de la cellule se qu'on traduit par un rapport N/P élevé. Le noyau est rond, la chromatine est dense et en MO on ne met pas en évidence de nucléole. Le cytoplasme est réduit à un fin liseret.
- **Grand lymphocyte** : 9 à 15 micro mètre de diamètre. Le noyau a une chromatine un peu moins condensé, le cytoplasme est pale, peu basophile et parfois on peut voir quelques granulations azurophiles.

En ME : On met en évidence un petit nucléole à peine dessiné. Il y a peu d'organite intracytoplasmique donc le petit ou grand lymphocytes sont des cellules au repos.
-Quantitatif : 1 à 4 giga/L. <1giga c'est une lymphopénie. >4giga c'est une lymphocytose.
D'un point de vue fonctionnel on distingue 2 populations : les lymphocytes B et T.

- **Les lymphocytes B** interviennent dans l'immunité humorale essentiellement donc médié par les anticorps.
- **Les lymphocytes T** interviennent dans l'immunité à médiation cellulaire bien que dans la médiation humorale ils soient nécessaires à la bonne synthèse des anticorps.
- **Lymphocytes Nul** : Certains se nomment « NK » pour natural Killer. Ces éléments sont capables de tuer des cellules indépendamment du CMH.
- **Les lymphocytes B** représentent 20% des lymphocytes du sang. On peut mettre en évidence à leur surface des Ig. Lorsque ce sont des LB naïf qui n'ont pas étés en contact avec des antigènes on met en évidence des IgM, des IgD. On a des Ig kappa ou lambda (1/3) et on a une préférence pour le type kappa à 2/3.

Classiquement pour les lymphocytes B ils portent à leur membrane des CD 19, 20, ce sont des molécules dites pan B c'est à dire qu'ils vont marqués tous les LB. On retrouve également les molécules de classe II du CMH à leur surface. Ces LB ont leur origine dans la MOH où ils effectuent toutes leurs étapes de maturation et les éléments qui sortent de la MOH sont des éléments matures mais qui n'ont pas étés en contact avec des antigènes donc ce sont des LB naïfs. Certains LB immatures peuvent présenter le CD10. Pourquoi chercher ces antigènes de différenciation ? Par exemple une leucémie aiguë lymphoblastique qui atteint les LB va exprimé souvent le CD10, le patient est traiter, il va être en rémission, il va y avoir disparition des cellules leucémiques et dans le sang il n'y a pas de cellules exprimant le CD10 de façon physiologique. Si on suit les cellules du patient et qu'on voit réapparaître le CD10, si à l'hémogramme on pense qu'il y a rien, avec les techniques de cytométrie en flux on peut analyser de grand nombre de cellules (plus que sur un frottis sanguin), si on voit réapparaître le CD10 c'est que le patient est en train de rechuter.
Les lymphocytes B lorsqu'il y a un stimulus antigénique peuvent changer de morphologie.
Sur ce schéma on a la cellule souche au niveau de la MOH, le précurseur B, le LB, un contact avec l'antigène et le LB peut devenir une cellule centroblastique que l'on retrouvera dans les follicules lymphoïdes, c'est une cellule très basophile avec chromatine fine donc morphologie active, des nucléoles en position périphérique proche de la membrane nucléaire. Ce centroblaste peut devenir le centrocyte = cellule morphologiquement moins active et on ne voit plus le nucléole mais elle est caractérisée par une encoche nucléaire et ce centrocyte peut donné soit des lymphocytes B mémoires soit des plasmocytes à l'origine de la synthèse d'anticorps. D'autre part le lymphocyte activé après stimulation antigénique peut donner une

cellule immoblastique qui est de grande taille, très basophile, un rapport N/P moyen et la caractéristique c'est qu'on voit un gros nucléole en position centrale. Cet immunoblaste peut donner un plasmocyte.
- Les lymphocytes T : représentent 75% des Lymphocytes circulants. On ne trouvera pas d'Ig à leur surface, on va retrouver par exemple le CD2 qui est la première molécule décrite sur les lymphocytes T qui est un récepteur pour les globules rouges de mouton. Le CD3 est importante, c'est un antigène porté sur tous les lymphocytes T et ce CD3 est associé au TCR qui est le récepteur pour les antigènes qui vont être présentés aux L T. Donc une cellule présentatrice d'antigène va exprimé à sa surface un antigène qui est façonné en association avec les molécules de classe II du CMH et le lymphocyte T reconnaît cet antigène à travers ce récepteur TCR qui est couplé au CD3.
L'origine des LT : On a une cellule souche au niveau de la MOH qui va donné des précurseurs T qui vont quitter la MOH pour aller au niveau du thymus qui est un organe impaire en position médiane dans la partie antéro supérieur du médiastin et c'est dans ce thymus que les Lymphocytes T vont effectuer leur maturation et leur éducation. Les lymphocytes T doivent acquérir la capacité de reconnaître des antigènes en association avec les molécules classe II du CMH donc il faut qu'ils aient une certaine affinité pour les complexes antigènes molécule classe II. Le deuxième point c'est que les lymphocytes T ne doivent pas reconnaître les antigènes du soi. Dans le thymus il y a des cellules épithéliales qui vont exprimer l'antigène du soi et si les lymphocytes T reconnaissent les antigènes du soi il y a une maladie auto-immune et une destruction de certain tissu par notre propre LT donc il faut que les LT qui reconnaissent l'antigène du soi soient détruits et en faite au niveau du thymus ne sont pas délivrés de signaux de survie à ces lymphocytes T donc à ce moment là ils meurent d'apoptose et sont phagocytés par les macrophages du thymus donc une maturation et une éducation. Les LT qui sortent du thymus sont CD3 et ils sont soit CD4 soit CD8. Après un contact antigénique les LT vont se transformer en immunoblaste et rien ne distingue morphologiquement l'immunoblaste type B ou T. L'immunoblaste T induit la réponse immunitaire et peut évoluer et donner un lymphocyte T mémoire. Il y a 3 catégories de Lymphocytes T :
- LT cytotoxique : Avec les lymphocytes B représentent les cellules effectrices car peuvent aller détruire directement une cellule.
- LT auxiliaire et supresseur : sont des cellules régulatrices du système immunitaire.
Les LT cytotoxiques sont essentiellement représentés par les lymphocytes CD8 +, ils vont reconnaître un antigène étranger en association avec les molécules de classe I du CMH, par exemple une cellule tumorale qui va synthétisé des antigènes anormaux mais étant donné que c'est une cellule qui dérive d'une cellule normale elle va continué d'exprimer les molécules de classe I qui sont exprimés par la majorité des cellules de notre organisme. A ce moment là le lymphocyte T cytotoxique peut aller exercer sa fonction et détruire les cellules tumorales. Si par exemple la cellule tumorale n'exprime plus les molécules de classe I, à ce moment là il y a un échappement immunitaire, le lymphocyte T cytotoxique n'est plus capable d'aller détruire les cellules tumorales parce qu'il n'y a plus d'expression de l'antigène en association avec les molécules de classe I et c'est un des moyens pour une tumeur de continuer de croître. On peut avoir des CD4 qui exercent une action cytotoxique mais elle n'est pas directe mais va s'exercer à travers d'action de cytokines.
Les lymphocytes T auxiliaires sont les T4 majoritairement, ils vont induire et amplifier la réponse immunitaire par l'intermédiaire des interleukines (exemple : la lymphocyte B qui est stimulé par le macrophage qui va synthétisé de l'interleukine 2 qui va l'auto stimuler par voie autocrine).
Les lymphocytes T supresseur sont représentés par les CD8 et ils vont représenter la boucle de régulation négative pour éviter l'emballement du phénomène.
Les lymphocytes nul : NK (ni T ni B) pour être actif nécessitent de l'interleukine 2 et ces LK en présent d'Il2 vont donner des cellules LAK pour lymphokin activated killer, cellule LAK qui vont pouvoir détruire des cibles qui sont dépourvues de molécules de classe I du CMH mais qui sont recouvertes d'anticorps et on parlera d'une cytotoxicité anti body dépendant donc une cytotoxicité qui dépends des anticorps.

→ Le tissu lymphoïde : organisation dans l'espace de ces cellules lymphoïdes
-Rôle principal : protéger l'organisme contre les substances étrangères et contre les cellules abhérentes comme les cellules tumorales, ce tissu lymphoïde est formé par des organes comme le thymus, la rate, les ganglions, les amygdales, la moelle osseuse hématopoïétique et on comprends également les lymphocytes du sang circulant, ceux de la lymphe, les amas de lymphocytes qu'on retrouve dans le tissu conjonctif par exemple ceux qu'on retrouve au niveau de la muqueuse digestive ou respiratoire.
-Histologie : On oppose deux structures.
1- Un organe lymphoépitéliale, c'est le thymus dans lequel les cellules épithéliales vont constituer un réseau de mailles entre lesquelles on va avoir les cellules lymphoïdes
2- Organes lymphohistiocytaires : où les cellules lymphoïdes sont dispersées sur une trame de cellules conjonctives macrophagique avec des fibres de réticulines ; c'est le cas de la rate, des ganglions.
Au niveau des tissu lymphoïdes on a un contingent de cellules lymphoïdes qui est fixe au niveau des organes et un contingent de cellules circulantes qui vont transporter l'information.
Sur le plan fonctionnel, on distingue :
-les organes lymphoïdes centraux dans lesquels on met le thymus, la moelle osseuse hématopoïétique
-les organes lymphoïdes périphériques où il y a des éléments qui seront différenciés (LB et LT), c'est la rate, les ganglions, les formations lymphoïdes associées aux muqueuses qui sont dénommées MALT (mucosae associated lymphoïde tissu).
Dans les organes lymphoïdes périphériques on distingue deux zones : les zones thymo indépendantes où on met en évidence des lymphocytes B et les zones thymo dépendantes où on va retrouvé essentiellement des lymphocytes T.
-schéma : On voit les canaux lymphatiques afférents, on distingue globalement deux zones : dans la zone corticale on peut voir des structures à aspect ovoïdes, ce sont des follicules lymphoïdes qui sont des zones thymo indépendantes où on retrouve des lymphocytes B. On distingue les follicules lymphoïdes primaires où il n'y a pas eu de stimulation antigénique et à ce moment là ce follicule lymphoïde est constitué simplement par des petits lymphocytes qui sont très serrés les uns contre les autres donc un amas très dense, uniforme.

S'il y a stimulation antigénique on peut distinguer 2 grandes zones :
- une zone périphérique qui est dense où on va retrouver également des petits lymphocytes, c'est la zone du manteau. Les petits lymphocytes présents dans ce manteau sont soit des lymphocytes B naïf soit des LB mémoires.
- une zone centrale dénommée centre germinatif dans lequel on distingue 2 zones : une zone sombre et une zone plus claire. Dans la zone sombre on retrouve les centroblastes donc il y a eu suite à la stimulation antigénique une prolifération des LB qui dans un premier temps est polyclonale/ pas très bien orientée par rapport au stimulus antigénique et ensuite c'est une prolifération qui devient plus monoclonale/ plus orienté par rapport à l'antigène contre lequel l'organisme doit se défendre donc ces centroblastes deviennent des centrocytes, soit on a des centrocytes intéressant pour lutter contre l'antigène et à ce moment on leur délivre un signal de survie soit ils ne sont pas intéressant : pas de signal de survie et les centrocytes dégénèrent et sont détruits par phagocytose.
→ Adressage de la migration des lymphocytes
Le système immunitaire exerce fonction de défense par rapport aux agents infectieux, par rapport aux cellules qui dégénèrent, aux cellules tumorales, une fonction de surveillance et une mission de combat. Pour la fonction de surveillance il faut des cellules patrouilleuses, des cellules sentinelles et celles ci sont représentés par les cellules dendritiques et certains lymphocytes T. Ces cellules vont apporter l'information et à ce moment là le système immunitaire une foie alerté va pouvoir mettre en place les combattants pour éliminer l'intru, les combattants étant les LT cytotoxique et les LB.
Les cellules de Langhérans quittent l'épiderme parce qu'il y a baisse de l'expression des cadhérines, un contexte inflammatoire local et c'est le TNF alpha qui va favoriser la modification de l'expression des molécules de surface et ça c'est la migration des cellules de Langhérans. On va avoir au niveau des canaux lymphatiques afférents les cellules

dendritiques qui vont devenir cellules voilées et lorsqu'elles pénètrent dans le parenchyme ganglionnaire ces cellules deviennent les cellules inter digitées et entrent en contact avec les lymphocytes T qui permettront ensuite l'expansion de la réaction humorale qui sera développé dans les follicules lymphoïdes secondaires.
Au niveau du tissu lymphoïde il y a un contingent de cellules fixes et un contingent de cellules circulantes ; pour que les cellules circulent il faut des structures particulières : ce sont des veinules à haut endothélium donc cellules non pavimenteuses (comme capillaire) mais cellules cubiques et ces cellules vont exprimer certaines intégrines qui seront reconnues par différents types de lymphocytes. Retenir qu'en fonction des organes, les veinules à haut endothélium n'ont pas la même expression d'intégrine, en fonction également de la réaction inflammatoire locale et c'est ce qui va permettre le recrutement au niveau tissulaire de leucocytes et de certains lymphocytes.
Au niveau des organes lymphoïdes, 90% des lymphocytes entrent dans ces organes par l'intermédiaire de ces veinules à haut endothélium et 10% vont entrer par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques. Ceci va permettre pour les lymphocytes naïfs d'effectuer une circulation entre les différents organes lymphoïdes, pour les combattants : les lymphocytes effecteurs d'aller des organes lymphoïdes secondaires où ils ont étés préparés vers les tissu périphériques où ils devront exercer leur mission de combat. Ces veinules à haut endothélium pour les lymphocytes mémoires ça permet une circulation permanente de ces lymphocytes au niveau des périphériques dans les organes lymphoïdes secondaires et ceci est important pour le cas où il y aurait un deuxième contact antigénique, avoir une réaction qui soit beaucoup plus rapide.

Exemple pour la migration des cellules dans un tissu et l'importance des cytokines : Dans le cas du thymus les cellules pré T viennent dans le thymus au niveau de la jonction cortico medullaire, en effet dans cette organe on distingue une cortical et une médullaire Les éléments vont ensuite migrer dans la partie la plus externe sous capsulaire et ensuite en fonction de la maturation, de la différenciation on va avoir une migration inversée qui va se faire de la périphérie vers la jonction cortico médullaire. En faite à chaque fois qu'il y a une étape de maturation, le lymphocyte T va acquérir de nouveaux récepteurs pour les cytokines : les chimiokines et c'est l'acquisition de ces récepteurs qui fait que le lymphocyte va pouvoir se déplacer vers une autre zone tissulaire et à nouveau progresser dans sa différenciation et son éducation. Dans le thymus on va donc distinguer plusieurs zones d'un point de vue fonctionnelle et ces zones correspondent à des concentrations en chimiokine différentes. Dans chaque étape de maturation correspond l'expression de récepteurs différents pour les chimiokines. Dans la moelle osseuse hématopoïétique on retrouvera le même procédé avec des concentrations locales en chimiokines variables, des chimiokines différentes qui feront que l'endroit a une migration des cellules. Cette MOH est un tissu spécialisée.

→ La moelle osseuse hématopoïétique
C'est un tissu spécialisé dont la fonction principale est l'hématopoïèse. C'est l'ensemble des phénomènes qui vont permettre le remplacement continue des cellules sanguines. C'est un processus complexe soumis à une régulation qui aboutira à la genèse de cellules matures adaptées à nos besoin (physiologique ou physiopathologique comme infection).

- Anatomie : La MOH est contenu dans les cavités osseuses qui sont déterminées par des travées qui vont permettre de déterminer, d'identifier des logettes qui vont communiquer entre elles et dans ces logettes il y a la MOH. Cette MOH est richement vascularisé. Elle contient du tissu graisseux en quantité variable et plus on avance dans la vie plus la quantité de tissu graisseux sera importante.
De la naissance jusqu'à 4 ans, la totalité des cavités osseuses est remplit par de la MOH active dite « rouge ».
A partir de 4 ans on a une involution adipeuse qui se fait d'abord au niveau de la médullaire et donc la moelle osseuse rouge est remplacée par de la moelle osseuse inactive dite « jaune ».

A l'age adulte on retrouve la MOH essentiellement dans les os plats ou les extrémités des os longs. Pour les os plats le manubrium sternal où on effectue les ponctions médullaires donc le myélogramme. On retrouve la MOH au niveau des côtes, des os de la voûte du crane, des os iliaques et les os iliaques sont un des sites privilégiés pour faire le myélogramme et les biopsies ostéomédulaires, et les extrémités des os long.
Ce tissu a un poids total entre 1,6 et 3kg chez l'adulte.

- Embryologie : L'évolution se fait par plusieurs stades :
Le premier stade est mésodermique : A partir de cellule mésenchymateuse venant du mésoderme on a après stimulation par un facteur de croissance comme le VEGF d'une cellule avec de nombreuses potentialités dénommées émangioblaste, celle ci deviendra une cellule intermédiaire qui pourra donner les cellules souches hématopoïétiques et des cellules endothéliales. Ceci explique que la première partie de cette hématopoïèse chez l'embryon est d'abord intravasculaire. Ils constituent les îlots de Wolf Epander au 16ème jour puis dans le sac vitelline au 22ème jour et les cellules générées en intravasculaire sont essentiellement des érythroblastes donc ce sont des éléments nucléés. Ces érythroblastes sont de grande taille : 250 fento litres et ils sont très sensibles à l'érythropoietine (EPO). Cette hématopoïèse primitive va diminuer vers la S5 et ensuite le relais va être pris par une hématopoïèse qui sera hépato-splénique essentiellement, cette phase sera majoritaire entre le 3ème et le 6ème mois de vie intra utéraux. A partir du 6ème mois on a le début d'une hématopoïèse intra médullaire. Parfois on peut voir une hématopoïèse au niveau des ganglions lymphatiques et ça s'arrête généralement juste après la naissance.
Lors de la phase hépato-splénique on a la production d'éléments de la lignée érythroblastique et des cellules granuleuses. On a peut de mégacaryocytes. Par contre dans la phase médullaire on a la production des 3 lignées.
Remarque : dans certaines circonstances pathologiques on peut avoir une insuffisance de production médullaire à l'age adulte suite à des irradiations, chimiothérapie ou à des pathologies médullaires et parfois on voir donc réapparaître une hématopoïèse hépatique voir splénique car il existe des cellules souches hématopoïétiques circulantes et celles ci vont retrouver au niveau de ces organes un environnement cytokinique favorable à leur prolifération et leur différenciation et ceci a pour rôle de suppléer une hématopoïèse déficiente, c'est ce qu'on appel la métaplasie myéloïde (métaplasie = qui est la transformation d'une structure en une autre) donc on va avoir une production d'éléments du sang au niveau hépatique ou splénique. Parfois il y a des sites hématopoïèse extra medullaire anecdotique : il peut y en avoir au niveau de la thyroïde.

-Histologie :
A) Le stroma
Le processus de multiplication et de différenciation des cellules sanguines se produit dans un tissu conjonctif spécialisé qui est à prédominance cellulaire et dont l'architecture est favorable à la migration cellulaire et à la diffusion des produits chimiques comme les chimiokines.
C'est un tissu conjonctif réticulé : le même que dans certaines formations lymphoïdes comme les ganglions lymphatiques. On retrouve une charpente, des cellules et une vascularisation importante. On met en place les différents éléments de ce tissu spécialisé :
Schéma : Sur la partie du haut on a les travées osseuses qui définissent des logettes qui communiquent entre elles. Sur la partie basse on a les travées osseuses et à l'intérieur la MOH. On peut apercevoir des zones vides qui correspondent à du tissu graisseux et d'autres zones où ce sont des capillaires sinusoïdes car en effet c'est un organe très vascularisé. Si on agrandit cette zone, on va avoir ceci : si on enlève la MOH il reste la charpente avec une vascularisation importante, une armature faite de fibres de réticulines, une substance fondamentale très hydratée qui permet donc les échanges. Comme on le voit sur le schéma la vascularisation est bien représentée, c'est la moitié du volume de l'organe. La vascularisation est assurée par des artères pénétrant l'os par le trou nourricier, elles donnent des ramifications centrales, périphériques. Ces ramifications périphériques peuvent entrer en contact avec les artérioles provenant du périoste. Les capillaires vont se prolonger par des sinus veineux que l'on trouve contre l'endoste et ces sinus vont être drainer par un sinus droit qui est lui même

drainé par un sinus central qui est drainé par des veinules puis une veine qui ressortira par le trou nourricier.
Il est important de noter que les cellules souches ou Stem Cell arrivent par le sinus droit proche du sinus central. Elles vont quitter le torrent circulatoire et là comme on a les cellules souches circulantes c'est la même chose : il faut qu'elles reconnaissent l'expression de certaines molécules d'adhésion sur les capillaires pour qu'elles puissent passer dans le tissu. Les cellules souches vont aller au niveau de l'endoste et c'est à ce niveau qu'on les met principalement en évidence. Ensuite, lorsqu'il y a différenciation, les cellules matures se dirigent vers le centre donc c'est la même migration qu'au niveau du thymus. Au niveau du thymus les cellules immatures pénétraient cette organe au niveau de la jonction cortico médullaire, migraient en périphérie et quand il y avait différenciation revenaient vers la jonction cortico médullaire, là on a environ le même schéma où les cellules souches abordent le tissu hématopoïétique au niveau central, migrent vers l'endoste et lorsqu'il y a maturation il y a migration vers le centre de la cavité médullaire et ensuite ces éléments matures pourront quitter la cavité.
-Les cellules de la moelle osseuse et la matrice conjonctive :
-Les fibroblastes dit réticulaires ou cellules étoilées parce que les expansions cytoplasmiques sont importantes, ce sont des grandes cellules. Dans le cytoplasme on retrouve des myofilaments donc cellules à capacité contractile. Ces cellules sont reliées entre elles par des systèmes type Gap jonction. Elles vont élaborer les fibres de réticulines retrouvées dans la charpente et l'important c'est que les fibroblastes entrent en contact avec les cellules souches hématopoïétiques par l'intermédiaire d'intégrine et elles vont réguler la croissance de ces cellules souches par la sécrétion de facteurs de croissance.
Les fibroblastes qui sont localisés au contact des capillaires sinusoïdes sont dénommées cellules adventicielles qui vont participer à la régulation du passage des éléments de la MOH vers le torrent circulatoire.
-Les adipocytes : sont des cellules de remplissage mais avec des caractéristiques particulières par rapport aux autres adipocytes de l'organisme. Là on a les adipocytes médullaires et les autres adipocytes blancs que l'on retrouve dans l'organisme de façon disséminés. La différence entre ces adipocytes médullaires et les autres c'est l'activité cytochimique avec l'expression d'estérases qui sont plus ou moins fluororésistantes : il n'y a pas d'estérase dans les adipocytes blancs disséminés et en plus lorsqu'il y a les butiratestérases, elles sont fluorolabiles. Ces adipocytes participent à la régulation de hématopoïèse alors que les autres participent principalement à une homéostasie énergétique. Les adipocytes médullaires ne sont pas sensibles à l'insuline qui sert pour le stockage alors que les adipocytes blancs disséminés sont très sensibles à l'insuline. Ces adipocytes sont plus ou moins présent en fonction de l'age de l'individu. Lorsqu'on effectue un myélogramme, c'est à dire une ponction au niveau de la MOH on peut mettre en évidence d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les ostéoclastes.

-Innervation : Cette organe est innervé, les fibroblastes sont en relation avec les fibres nerveuses amyéliniques qu'ils entourent dans une gouttière cytoplasmique et les stimulations nerveuses provoquent la contraction de ces fibroblastes qui sont par exemple au contact des capillaires sinusoïdes donc ces éléments peuvent se contracter et on aura une régulation de la migration des éléments mature vers le torrent circulatoire. Donc l'innervation de cet organe n'est pas qu'une action vasotrope mais aussi une action sur les capacités d'échanges du tissu vers le sang.

- La barrière médullo-sanguine : elle est constitué par la paroi des capillaires sinusoïdes donc les cellules endothéliales. Celles ci reposent sur une membrane basale qui est discontinue ici, qui est faite essentiellement de fibres de réticuline, parfois la basale est absente et à ce moment là on a les cellules endothéliales qui peuvent être au contact des cellules adventicielles sans qu'il y ait de systèmes de GAP jonction entre ces deux types cellulaires donc simplement un contact mais pas de système de jonction.

B) Les cellules hématopoïétiques

1) La lignée érythroblastique : est à l'origine des globules rouges.
Caractéristiques : Au fur et à mesure qu'il y a maturation il y a synthèse d'hémoglobine et densification du noyau.
Morphologie : Quand on fait un myélogramme on peut voir les différentes étapes de maturation donc les différents types cellulaires au cours de l'évolution qui sont disposés autour d'un macrophage, une cellule réticulaire, c'est ce qu'on dénomme l'îlot érythroblastique.
-Le 1er élément identifiable morphologiquement, c'est le **proérythroblaste** : Il a une taille moyenne, de 20 à 25 micro mètres de diamètre. La chromatine est fine. Il y a 2 nucléoles. Le cytoplasme est très basophile (bleu outre mer). Le cytoplasme ne contient pas de granulations.
-Le proérythroblaste donne naissance à 2 **érythroblastes basophiles** qui est un élément de plus petite taille, un noyau rond en position central, le cytoplasme toujours très basophile mais la chromatine est un peu plus condensé et on ne retrouve plus de nucléole.
-Cette érythroblaste basophile donne naissance à **2 érythroblastes polychromatophiles**. La taille diminue encore (9 à 12 micro mètres de diamètre). La chromatine se densifie : elle est en motte. Le cytoplasme se charge d'hémoglobine et il va prendre une couleur gris rosé c'est pour ça que cet élément est dit « polychromatophile ».
-Cet élément se divise et donne **2 érythroblastes acidophiles** qui sont dit « **normoblastes** » : la chromatine est très dense. Le noyau est souvent en position excentré. Le cytoplasme est acidophile du fait de la présence d'une grosse concentration d'hémoglobine. A ce stade il y a :
-Expulsion du noyau et dans le cytoplasme restant il y a quelques mitochondries, de l'ARNr mis en évidence par les colorations vitales donc ici c'est le **réticulocyte** qui reste pendant 24 heures dans la MOH puis passe dans le sang pendant 24 heures et deviendra ensuite un **érythrocyte**.
-Ce schéma montre qu'à partir d'un proérythroblaste on a 2 érythroblastes basophiles, une subdivision en érythroblaste polychromatophile et à partir du dernier stade acidophile on a plus de division et là on voit qu'à chaque fois il y a augmentation de la concentration d'hémoglobine. L'ensemble des phénomènes dure une semaine. L'érythrocyte restera 120 jours dans le torrent circulatoire et quand il deviendra sénescent il sera détruit en grande partie par les macrophages qui sont également présents dans la MOH.
2) La lignée granuleuse
Pour la lignée neutrophile, éosinophile et basophile, la différenciation dans une des voies (neutro, baso ou eosino) se fait bien en amont du stade myéloblaste, c'est à dire quand on part d'un myéloblaste c'est élément est déjà orienté et programmé pour devenir soit un baso soit un eosino soit un neutro mais d'un point de vue morphologique on ne peut pas dire comment il est programmé. Le stade ultime de ce myéloblaste est un polynucléaire.
-Le myéloblaste : est un élément qui fait entre 15 et 25 micro mètre de diamètre. La chromatine est fine, elle est orienté légèrement peignée. On met en évidence 2 à 5 nucléoles au niveau du noyau. Le cytoplasme est basophile et on peut mettre en évidence de quelques granulations azurophiles à de très nombreuses granulations azurophiles. Ce myéloblaste va se diviser et donner :
-le promyélocyte : la chromatine se densifie un peu mais reste assez fine. On peut mettre encore en évidence des nucléoles. La différence par rapport au myéloblaste c'est essentiellement dans le cytoplasme, en avant du noyau la présence d'une zone claire qu'on dénomme « arcoplasme », cette zone correspond à l'emplacement de l'appareil de golgi. Dans le cytoplasme on met en évidence de nombreuses granulations azurophiles et ce promyélocyte donne naissance à :
-2 myélocytes : Au stade myélocytaire vont apparaître les granulations spécifiques de lignée (important) soit beige (neutro) soit grosses granulations orangées des eosino ou les granulations méta chromatique qui apparaissent noire au MGG pour le basophilie.
A ce stade la chromatine est plus condensée sans pour autant apparaître en motte comme pour les polynucléaires. On ne met plus en évidence les nucléoles et il y a persistance des granulations azurophiles dans le cytoplasme. Au fur et à mesure de l'évolution, les granulations azurophiles seront moins présentes.
- Le métamyélocyte : A ce stade on a un noyau qui s'allonge, s'incurve surtout pour les neutrophiles, un peu moins pour les éosinophiles. A partir de ce stade on n'a plus de division,

on a simplement une maturation donc le métamyélocyte neutrophile donnera 1 polynucléaire neutrophile etc. Pour la lignée neutrophile, l'étirement du noyau sera très important puisque après on a une segmentation et un aspect polylobé (au moins 3 lobes) alors que pour l'eosino ce n'est jamais plus de 2 lobes. La lignée éosinophile est essentiellement sensible à l'interleukine 5 et le basophile à l'interleukine 3 et le mastocyte c'est le stem cell factor.
-Rappel sur le contenu des granulations : Il y a des granulations peroxydases avec la défense qui peut être présent ou non dedans. Attention : On peut parler de granules gélatinases positives c'est qu'elles auront un contenu majoritairement en gélatinase mais ça ne veut pas dire que dans les granules spécifiques on ne peut pas mettre en évidence « un petit peu » de gélatinase. L'acquisition des granulations se fait selon un ordre bien déterminé suivant les différentes étapes de maturation et les dernières à être acquises sont les vésicules sécrétoires alors qu'au départ on a les granulations qui sont sans défensine avec simplement de la péroxydase, ensuite il y a apparition de la défensine et tout ceci est fonction de l'expression de différentes gènes.

3) Lignée mégacaryocytaire.
A pour objectif de générer les thrombocytes ou plaquettes. Une des caractéristique c'est le phénomène d'endoréplication c'est à dire qu'il y a duplication de l'ADN et la mitose ne sera pas finalisé par la cytodiérèse qui est la fragmentation en deux cellules donc on a un élément qui devient polyploïde.
Schéma : A gauche on a une mitose normale avec le fuseau, les chromosomes, une séparation identique des chromatides sœurs alors qu'au niveau de l'endomitose du mégacaryocyte on a également une séparation correcte des chromatides sœurs mais il y a des anomalies du fuseau qui induisent une répartition un peu aléatoire des chromatides sœurs par rapport aux centrioles, ceci fait que l'étape final de la mitose : la cytodiérèse n'a pas lieu.
- Le 1er élément mis en évidence est le **mégacaryoblaste** : C'est une cellule qui est de grande taille entre 30 et 100 micro mètre, la taille est variable fonction du degré d'endoréplication. L'endoréplication peut permettre d'avoir une Q d'ADN jusqu'à 64n et on ne considère qu'il y a une possibilité de maturation pour donner un mégacaryocyte thrombocytogène que lorsqu'il y a eu une endoréplication permettant un contenu 8n donc 4 fois plus que la normal. A ce moment là on a un mégacaryocyte qui peut devenir thrombocytogène. Le mégacaryoblaste est une cellule basophile, à chromatine grossière, va donner un mégacaryocyte basophile sans division (car endoréplication).
- Ce mégacaryocyte basophile a un cytoplasme très bleu au MGG. Apparition de granulations azurophiles qui correspondent après au granulomère (qu'on voit au niveau des plaquettes). Il n'y a plus de nucléole. Ensuite on a un :
- Mégacaryocyte granuleux : où les granulations sont très importantes dans le cytoplasme. Le cytoplasme devient légèrement acidophile et les granulations donnent un aspect violacé au cytoplasme. Le mégacaryocyte granuleux devient un :
- Mégacaryocyte thrombocytogène : Les indentations ou encoches nucléaires sont importantes. Dans le cytoplasme on distingue 3 zones :
1- une périnucléaire où on trouve des mitochondries, des ribosomes.
2- zone majoritaire intermédiaire où mise en évidence de paquets de granulations délimités par des membranes, on parle de membranes de démarcation et ceci correspond aux futurs plaquettes.
3- La 3ème zone est juste sous la membrane cytoplasmique ; ici on retrouve quelques ribosomes, quelques microfibrilles, des microtubules. Les membranes de démarcation ont 2 origines : l'appareil de Golgi et des invaginations cytoplasmiques et en effet il y a un contact entre l'extérieur de la cellule et les membranes de démarcation qui sont à l'intérieur qui vont délimiter le territoire des plaquettes.
- Au niveau d'un mégacaryocyte on peut voir parfois des cellules à l'intérieur du cytoplasme comme des globules rouges, parfois un polynucléaire neutrophile et ce phénomène s'appel l'empéripolèze qui est une inclusion cellulaire dans le mégacaryocyte mais ce n'est pas pathologique.

- Comment se déroule la thrombocytopoièse ?

Le mégacaryocyte thrombocytogène va émettre des expansions cytoplasmiques qui vont passer à travers les pores des capillaires sinusoïdes et ces expansions qui sont dans un premier temps les paquets de granulations azurophiles entourés de membranes de démarcation qui sont solidaires entre elles par des ponts cytoplasmiques. Dans le torrent circulatoire il va y avoir une fragilisation donc une segmentation en plaquettes. Il peut arriver que les mégacaryocytes thrombocytogènes passent dans le torrent circulatoire et ces éléments de grosses tailles iront se bloquer dans les capillaires pulmonaires où ils vont explosés et à ce moment là ils vont libérer aussi les plaquettes.

4) La lignée monocytaire
2 stades principaux identifiés.
- Le 1[er] stade est le **monoblaste**. Il ressemble beaucoup au myéloblaste avec une chromatine fine, un peu plus peignée. 2 à 5 nucléoles. Un cytoplasme est basophile. Cet un élément de plus grande taille que le myéloblaste : 25 à 30 micro mètres. Ensuite l'élément un peu plus mature est :
- le promonocyte : On est plus aider morphologiquement car le noyau prends un aspect réniforme. Ce promonocyte devient un :
- Monocyte : qui n'est plus nucléolé alors que le précédent l'est encore.
Dans cette lignée on retrouve les peroxydases et des estérases non spécifiques mais qui sont inhibés par le fluorure de sodium.

5) La lignée lymphoïde
Les précurseurs : les lymphoblastes sont des éléments de petites tailles avec chromatine très fine, un noyau central, un rapport N/P élevé. Les lymphoblastes ressemblent aux cellules souches hématopoïétiques d'un point de vue morphologique. Les cellules lymphoïdes B et T ont un progéniteur commun qui se différencie très tôt de la cellule souche. Après ce progéniteur va soit vers la lignée B et à ce moment la maturation s'effectue dans la MOH, en même temps qu'il y a maturation de cet élément lymphoïde B il y a réarrangement des gènes des immunoglobulines. L'élément mature mais naïf qui n'a pas encore été en contact avec un antigène portera des immunoglobulines type M ou D. Le précurseur pour les lymphocytes T quitte la MOH pour aller dans le thymus où se fera l'éducation des lymphocytes T ainsi que la maturation. Dans la MOH, on met en évidence quelques lymphocytes qui auront recirculer, c'est le phénomène de Oming : ils vont quitter la MOH puis ils vont revenir ensuite.

-Comment explorer la MOH ?
- L'exploration qualitative : se fait par le myélogramme donc on utilise un trocart de Mallarmé que l'on plante au niveau du manubrium sternal donc on franchit la cortical osseuse et ensuite on va aspirer la MOH. On récupère du sang mais des grains médullaires et ce sont ces derniers que l'on va écraser entre lame et lamelle et au niveau de ces grains on met en évidence les éléments des différentes lignées. Le myélogramme peut se pratiquer aussi au niveau de la crête iliaque postérieur. Si les patients ont étés irradiés au niveau du thorax, on fait un myélogramme sur une zone non irradiée.
- Proportion des différentes lignées : L'important est de voir que la lignée des granuleux est très bien représentée et majoritaire par rapport aux autres lignées.
- L'analyse quantitative :
1) On fait une biopsie ostéo médullaire. Ca ne se fait qu'au niveau de la crête iliaque postérieur. On utilise un troccart qui fait 20 cm de long, 3mm de diamètre externe et 2 de diamètre interne et généralement on retire une carotte osseuse de 2 cm de long et de 2mm de diamètre. C'est un acte difficile. Il faut enfoncer le troccart dans le tissu osseux et c'est difficile quand patient à pathologie de densification du tissu osseux. Quand le troccart est enfoncé il faut arriver à casser la carotte osseuse pour pouvoir la récupérer alors que cette carotte est solidaire au tissu osseux environnant. Donc il faut imprimer un mouvement de rotation pour coniser l'orifice d'entrer, c'est le moment le plus douloureux pour le patient car pas d'anesthésie du tissu osseux donc on casse la base de la carotte et on retire la carotte.
2) On peut faire des scintigraphies au fer 59 et ça permets d'évaluer l'érythropoïèse donc la formation des globules rouges. Quand on fait des myélogrammes on peut aussi faire des

cultures de cellules, on récupère les éléments cellulaires sur un tube héparinée et ensuite on met en culture les éléments et on va voir quels types de progéniteurs on a majoritairement, qu'est ce qu'ils donnent comme lignées.

C) Fonction et régulation de la moelle osseuse hématopoïétique

-La MOH a un rôle de production important car ce système doit produire 10^13 cellules sanguins par jour pour compenser les pertes et ceci en continue. Les cellules hématopoïétiques se répartissent en 3 compartiments d'importance inégales :
- les cellules souches pluripotentes.
- les progéniteurs déjà engagés dans certaines lignées.
- les précurseurs.

La cellule pluripotente est dormante mais peut aussi entrer en cycle. Elle peut se différencier pour donner soit un progéniteur lymphoïde soit un progéniteur mixte. Là ce sont des éléments qui ne sont pas identifiables morphologiquement : ce ne sont pas des précurseurs mais des progéniteurs. Pour les progéniteurs on utilise CFU pour colonie forming unit : ce sont des cellules capables en culture cellulaire de constituer des colonies. Cet élément donne des amas de cellules en culture qui peuvent ensuite se différencier en fonction des cytokines qu'on peut rajouter dans le milieu soit vers la lignée érythroblastique soit mégacaryocytaire, granuleuse ou monocytaire, c'est pour cela que l'on dit CFU : G pour granuleux, E pour érythrocytaire, N pour mégacaryocytaire et M pour monocytaire. Donc CFU G, E, N, M : un progéniteur mixte. A partir de ce progéniteur mixte on peut avoir la lignée érythroblastique, BFU pour burst forming units qui est un autre type de colonies. A partir de ce progéniteur mixte on a la possibilité d'avoir un progéniteur mégacaryocytaire ou un progéniteur qui est encore mixte qui fait à la fois les granulocytes et les monocytes. Les progéniteurs pour les éosinophiles et les basophiles sont différents de celui qui donnera le progéniteur soit pour le granuleux (le neutrophile) soit pour les monocytes. La lignée éosinophile est très sensible à Interleukine 5 et basophile à l'interleukine 1.

-La MOH a un rôle dans la libération des éléments cellulaires qu'on dénomme Diabase. Cette libération n'intéresse généralement que les éléments matures. C'est un passage trans endothéliales et généralement le diamètre des pores des capillaires sinusoïdes est inférieur à la taille des éléments et il n'y a que les cellules matures qui ont la capacité de se déformer et donc de pouvoir passer à travers ces pores. Les orifices ne sont pas permanents et les éléments qui veulent passer doivent avoir la possibilité de migrer, se déformer. La diabase est régulé par érythropoietine qui va favoriser le passage des réticulocytes dans le sang. On peut avoir aussi les endotoxines bactériennes qui peuvent modifier le diamètre des pores : par exemple dans cas de pneumopathie à pneumocoque qui sont des infections bactériennes sévères, on peut avoir des éléments immatures de la lignée granuleuse donc par exemple des métamyélocytes ou des myélocytes neutrophiles dans le sang circulant parce que la MOH est stimulé dans sa production et à ce moment là on a relargage des polynucléaires neutrophiles, on a une grosse production et quelques éléments immatures peuvent passer. Il peut y avoir passage d'autres éléments immatures dans circonstance pathologique : par exemple si les cavités médullaires sont occupés par autres choses que de la MOH, ça peut être un envahissement par des cellules malignes/ un cancer et à ce moment ces cellules prennent la place de la MOH et mettent dehors les éléments immatures.

- La MOH a un rôle de captation et de phagocytose puisqu'il y a de nombreux macrophages dans la MOH. Ca peut être une captation de bactéries et la phagocytose des érythrocytes sénescents et les macrophages envoient des prolongements cytoplasmiques à travers les cellules endothéliales.

→ **Régulation de hématopoïèse :** L'important est l'économie des cellules souches.
On a notre cellule souche totipotente qui est dormante et cette cellule a la capacité de s'autorenouveller sans forcément enclencher un phénomène de différenciation cellulaire et à ce moment là les cellules souches peuvent à nouveau être dormantes. Soit la cellule souche va s'engager dans une voie de différenciation, le fait qu'elle reste dormante : par exemple le TGF bêta va favorisé le maintient en état dormant ou quiescent par une faible réponse à des facteurs de croissance et aussi du fait d'une augmentation de la protéine P27 qui inhibe une

cycline dependant kinase et donc arrête le cycle cellulaire. Si la concentration en TGF bêta 1 diminue ou que l'on donne des anti TGF, à ce moment là on a une baisse de la P27, une entrée en cycle et l'expression de récepteurs par exemple pour le stem cell factor, des récepteurs pour l'interleukine 8, pour d'autres facteurs de croissance, une diminution du CD34. Ceci fait que la cellule devient activée. Non seulement il y a une modification des récepteurs pour des facteurs de croissance mais il y a aussi des modifications pour des molécules qui permettent des adhésions entre des cellules : par exemple on a des récepteurs transmembranaires nommés NOTCH et JAG. Ces molécules sont des membres d'une superfamille de récepteurs dont l'évolution est conservé. Les molécules JAG peuvent être portés par les cellules stromales donc fibroblastes et les molécules NOTCH par les cellules hématopoïétiques et si on a de haut niveaux d'expression de ces récepteurs on a le maintient des cellules souches dans un état indifférenciés sinon on a des modifications des facteurs de transcription et à ce moment mise en cycle des cellules.
Schéma : On voit les acteurs qui sont autour de la cellule souche c'est à dire les fibroblastes, les cellules endothéliales, les macrophages (qui sont tous dans le stroma de la MOH). Les fibroblastes et cellules endothéliales peuvent sécréter du TGF bêta qui vont inhiber les cellules souches, les maintenir dans une forme quiescente alors que des cellules endothéliales qui ont étés stimulées peuvent sécréter des facteurs de croissance qui elles vont induire une différenciation des cellules souches. Les fibroblastes peuvent sécréter du Stem Cell factor qui vont stimuler les cellules souches. La cellule souche activé est très sensible à des interleukines 3 (Il3) qui est une interleukine multi CSF c'est à dire qui agit sur des progéniteurs indifférenciés et après on a des facteurs de croissance qui sont un peu plus spécifiques. Par exemple le GMCSF (GM pour granulocyte monocyte. CSF pour colonie stimulating factor) qui va favoriser l'engagement des progéniteurs vers la différenciation en neutrophile et en monocyte. On peut avoir à disposition du GMCSF synthétique qui est utilisé lors de chimiothérapie très agressive parce qu'il y a alors souvent des neutropénies donc défenses immunitaires amoindries car la chimiothérapie ne fait pas la différence entre cellules tumorales ou des cellules bonnes comme cellules hématopoïétique qui sont très sensibles car elles ont un taux de renouvellement très rapide. La chimiothérapie va détruire ces cellules et pour éviter que ces patients restent trop longtemps sans défense immunitaire on peut leur donner du GMCSF pour qu'ils reconstituent le plus vite possible un nombre de neutrophile et monocytes suffisant pour se défendre contre agressions bactériennes.
- Pour la lignée rouge on a érythropoietine qui est un facteur spécifique.
- Pour la lignée monocytaire on a le MCSF pour monocyte colonie stimulating factor.
- On a le GCSF qui est plus spécifique que le GM car agit que sur la lignée des neutrophiles.
- Important : Les cytokines peuvent avoir des actions très variables en fonction des cellules cibles et par exemple là on va voir le TGF bêta qui a une action inhibitrice au niveau des cellules souches donc qui les maintient de façon quiescente a également une action inhibitrice au niveau de certains progéniteurs érythroblastiques. Par contre il a une action stimulatrice pour des progéniteurs érythroblastiques mais qui sont plus loin dans la voie de différenciation parce qu'ils ont acquis d'autres caractéristiques. Le TGF bêta qui a un rôle inhibiteur au niveau des cellules souches a aussi sur la lignée granuleuse une action stimulante.

Les cellules souches hématopoïétiques ont des potentialités : la reconstitution d'une hématopoïèse chez un sujet qui a été irradié. Ceci est important dans 2 circonstances :
1-Dans des allogreffes : des patients qui ont eu une leucémie, une chimiothérapie lourde, une irradiation, ils peuvent être greffés s'ils ont un donneur compatible et à ce moment là les cellules souches du donneur vont reconstituer hématopoïèse du patient.
2-Quand un soldat a été irradié. Pour arriver à le sauver il faut récupérer les cellules souches, les expandre donc les faire proliférer ex vivo et ensuite les réinjecter au patient et c'est toujours cette potentialité de reconstitution de la MOH qui est exploité.
- L'interleukine 5 est un facteur agissant essentiellement sur la lignée éosinophile.

→ **Elément discuté** : Est ce que les cellules souches hématopoïétiques peuvent en fonction des conditions de culture donner des cellules sanguines mais aussi d'autres cellules du muscle ou cellules épithéliales ? Rien est encore tranché et c'est idem pour les cellules souches au niveau du muscle.

Suite de la peau.

Les cellules de Merkel :

Sont des cellules se trouvant dans la peau épaisse donc paume des mains plante des pieds et au niveau des lèvres et sont situés au niveau de la couche basale donc entre les kératynocytes basaux à proximité de la lame basale donc de l'interface entre épiderme et derme. Ce sont des cellules globuleuses qui contiennent des petites granulations fines et effectivement elles secrètent des substances comme la dopamine ou comme la cromogranine et ce sont donc des cellules considérés comme appartenant au système endocrinien diffus ou le système apud qui est constitué de petites cellules éparses par exemple au niveau de la muqueuse bronchique et digestive et également au niveau de la peau. Deuxième particularité, il y a dans ces cellules des fibres de kératine 20 que l'on ne trouve pas dans les kératynocytes et troisième particularité cette cellule de Merkel est associé à des terminaisons nerveuses donc la base de la cellule, la plus proche de la lame basale / du derme est finalement positionné à l'intérieur de terminaisons nerveuses donc c'est en faite aussi un mécanorécepteur. Donc cette cellule a plusieurs potentialités : sécrétés (endocrine) et être un récepteur à des incitations mécaniques.

→ Quelques propriétés et fonctions de l'épiderme.

1-prolifération : On l'a déjà vu l'épiderme est une structure où il y a des cellules en mitose situés à la base de l'épiderme donc au niveau de l'assise basale et au niveau des premières couches de l'assise des cellules à épine. Et ensuite ces cellules maturent avec une migration de la base de l'épiderme vers la surface. Le renouvellement de l'épiderme se fait en 15 jours ou 1 moi selon la topographie : il y a des zones de l'épiderme qui se renouvellent très vite et d'autres un peu plus lentement et c'est selon l'age aussi car l'épiderme se renouvelle bien plus vite chez le petit enfant. En pathologie, il y a des maladies de peau qui sont lié directement à des troubles de la prolifération : le psoriasis qui sont des anomalies cutanées qui se manifeste par des liaisons rouges avec des cicatrices plus ou moins blanchâtres et on constate que dans ce psoriasis il y a une augmentation du nombre des cellules proliférentes au niveau des couches basales et des premières couches des épines à épine et une diminution du temps de cycle de ces cellules donc tout ça accélère la production cellulaire et ça provoque une migration plus rapide des cellules donc ces cellules atteignent la surface sans avoir eu le temps de maturé correctement. Cette maturation insuffisante explique qu'il y a une cohésion insuffisante des cellules les unes par rapport aux autres donc elles ont pas eu le temps de fabriquer correctement leur système de jonction et donc il y aune fragilisation de l'épiderme qui explique les lésions cutanés que l'on peut constater.

2-Régénération et cicatrisation : on décrit 2 types de régénérations : celle dite de première intentions c'est à dire qu'il y a pas de perte de substance et pas d'inflammation donc simplement lésion cutané mais sans ablation d'un morceau de l'épiderme donc là il va y avoir un caillot de fibrine qui se forme et cela va être accompagné de l'augmentation de la synthèse de différents éléments types collagènes et glycosaminoglycannes et la régénération de l'épiderme va se faire par glissement des kératynocytes donc à ce niveau là quand il y a pas de perte cellulaire lors de la lésion, il va y avoir simplement glissement des kératynocytes, ce qui recouvre la zone lésée. Par contre, s'il y a une perte de substance, une perte cellulaire lors de la lésion, il va y avoir un exudat inflammatoire qui va donc faire apparaître au niveau du derme des cellules inflammatoire (polynucléaire, lymphocytes) et la résultante va entre la production d'un tissu fibreux fabriqué par les cellules conjonctives (fibroblastes) et ce tissu fibreux va être recouvert par un épithélium fin donc là il y a une production cellulaire à partir de cellules souches qui sont mises en cycle et qui vont proliférer. Ce deuxième mécanisme est beaucoup plus lent car il faut l'arriver des cellules, la prolifération cellulaire pour aboutir à la restauration de ce qui a été lésé.

3-Sénescence de la peau : elle est marquée par la diminution de l'épaisseur de la peau et par la perte progressive de l'élasticité donc il y a des anomalies de l'épiderme qui sont diminution de l'épiderme puis des anomalies qui concernent le derme puisque cette perte d'élasticité est lié en faite aux altérations des fibres de collagènes et des fibres élastiques qui sont dans le derme.

4-Protection et défense : sont assurés par l'épiderme précisément. Il y a une protection mécanique assuré par l'épaisseur de l'épaisseur (ces multiples couches qui sont superposés) et par le fait que les cellules sont très liés les une aux autres donc ça permet une résistance au friction, à l'abrasion. Il y aune protection chimique qui est lié à plusieurs éléments : la mélanine qui protège l'ADN de l'effet carcinogène des radiations mais il y a aussi le contenu des granules lamellaires : cette kératolaine, substances qui vont diffusés à partir des kératinosomes pour faire une sorte de ciment entre les différentes types de cellules, donc imperméabilise la peau et permet de protéger la peau et les organes sous jacent d'un certain nombre de substances chimiques. Ca permet d'éviter l'évaporation donc cette protection est vis à vis de l'extérieur mais elle est aussi vis à vie d'une perte de liquide de l'organisme parce que ces liquides peuvent pas traverser la peau qui est rendu imperméable. Et il y a des défenses immunologiques liés à des cellules spécifiques de l'épiderme : les cellules de langherens et elle est lié à des cellules du derme, tissu conjonctif dont on va parler dans un instant qui sont les lymphocytes.

5-Couleur de la peau : cette couleur est lié à la présence des mélanocytes et de la mélanine mais il nous avait dit que le nombre de mélanocytes, s'il variait en fonction de la localisation chez un individu donné, il n'y a pas de variation selon le sexe ou la race et en faite le nombre global de mélanocytes est environ constant chez tous les individus de la race humaine. Ce qui diffère c'est la quantité, la taille des mélanosomes et c'est la nature du pigment, la qualité et la quantité du pigment. Par exemple, les mélanosomes chez un sujet de race noir sont plus nombreux, plus dense donc la quantité de mélanines qu'ils contiennent est plus importante et ils sont aussi moins facilement détruits dans les kératinocytes ; effectivement les mélanosomes sont fabriqués par les mélanocytes et sont ensuite déversé dans les kératynocytes du voisinage et ensuite au fur et à mesure que ces kératinocytes montent dans les différentes couches de l'épiderme, et bien les mélanosomes sont progressivement détruits par la kératoialine donc il y a des mélanosomes au niveau des couches les plus basales des kératinocytes et puis au fur et à mesure qu'on monte, dans les assises superficiel, les mélanosomes et la mélanine disparaissent. Et sur un sujet de race noir, cette disparition est plus lente. On a pu calculer qu'il y a 10 fois plus de mélanosomes chez les noirs que chez les blancs et deux fois plus que chez les sujets asiatique. L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénése : une augmentation du nombre de mélanocyte. En faite il va y avoir une différenciation de précurseurs qui vont rentrés en cycle cellulaire et se diviser et cette stimulation résulte de l'augmentation des récepteurs à l'alpha MSH, augmentation de la synthèse de mélanines par l'activation de tyrosinase et il y a aussi sous l'effet du rayonnement solaire une modification chimique de la mélanine qui assombrit ces grains de mélanines. Donc tout ça va transformer la couleur de la peau : on distingue dans les radiations solaires les UV A qui ont une longueur d'onde 300 / 400 nm et ceux là ont une action immédiate sur la mélanogénése donc immédiatement modifie les récepteurs à l'alpha MSH, l'activité de la tyrosinase... Les UV B qui ont une longueur d'onde plus faible (300), ils ont une action décalée dans le temps par rapport au premier. La coloration des poils, des cheveux est liés à la présence de cette mélanine mais est du aussi à l'incorporation par les kératinocytes qui vont être à l'origine de la fabrication de poils et de cheveux donc incorporation par ces kératinocytes des mélanosomes contenant la mélanine. Selon la proportion des deux types de mélanines (eu ou phéo), et bien on a au niveau des cellules épithéliales qui forment les cheveux ou les poils des colorations différentes : on décrit trois couleurs de cheveux noir marron et jaune qui dépendent de la proportion de eumélanine ou de phémélanine. Au cours du vieillissement la coloration des phanères se modifient   les cheveux blanchissent, et cela est du à deux choses : la diminution du nombre de récepteur à l'alpha MSH dans les mélanocytes qui sont responsables de la production de mélanine au niveau des kératinocytes des poils et

puis la deuxième explication c'est une diminution, une destruction prématuré par apoptose du nombre de ces mélanocytes. Ca c'est le mécanisme mais il semble qu'il y ait, indépendamment du vieillissement des susceptibilités génétiques et parfois il y a des gens avec des cheveux blancs à 30 ans donc largement avant l'age normal. Il y a des anomalies de la coloration et des phanères, des pathologies : la plus impressionnante est l'albinisme : ce sont des individus qui n'ont pas de coloration de la peau et des cheveux, les albinos sont blancs et cela est lié à un déficit en tyrosinase donc il y a soit absence de la production de la tyrosinase (génétique) soit un déficit fonctionnel total de cette activité enzymatique donc pas de possibilités de fabriquer de la mélanine car la tyrosinase est indispensable aux deux premières étapes de la production de cette mélanine. Ce qui est important c'est qu'ils n'ont plus de protections contre les radiations ultraviolettes, l'exposition solaire et le noyau des cellules cutanés, de ces kératynocytes ne sont plus protégés et ce qui explique la proportion importante de cancer de la peau chez eux. Autre anomalie : au niveau de cette coloration c'est le Victivigo qui est un trouble de la pigmentation donc il y a des zones qui sont dé pigmentés et ce vitivigo est lié à la disparition des mélanocytes dans certains territoires cutanés. La maladie d'Addison est une maladie endocrinienne, maladie de la corticosurrénale qui aboutis à un déficit en une hormone : le cortisol et elle s'accompagne d'une hyper pigmentation donc activation des mélanocytes liés à ce déficit en cortisol.

→ LE DERME.

C'est la couche sous jacente de l'épiderme. C'est un tissu conjonctif donc origine mésoblastique et c'est une sorte d'intermédiaire entre l'épiderme et l'hypoderme, c'est à dire le tissu cellulaire sous cutanée. L'épaisseur varie d'un endroit à l'autre de la peau.

La surface du derme est irrégulière car le derme envoi des sortes de projections multiples qui s'appellent les papilles dermiques et ces projections sont imbriqués dans des projections inverses de l'épiderme, donc la limite dermo épidermique au niveau de la couche basale, la lame basale, cette limite est extrêmement irrégulière avec des sortes d'expansions qui vont s'intriquer les unes aux autres. Ces papilles, ces invaginations sont encore plus nombreuses dans les zones de la peau qui sont soumises à des pressions donc ça renforce la résistance de la peau. Au niveau de la surface de ce derme, il y a la lame basale qui suit ces inter digitations et cette lame basale est classique avec le tissu conjonctif (réticuline, glycosaminoglycanne, protéines fibreuses type collagène, etc.) et c'est à ce niveau là que l'ancrage des cellules de la couche basale se fait par l'intermédiaire d'hémidesmosome qui fixent la cellule basale aux protéines fibreuses de la lame basale. Là aussi on décrit des maladies de cette jonction dermo épidermique : ce sont les épidermolyses bulleuses qui se traduisent par des sortes de décollements cutanés, des bulles et ces épidermolyses bulleuses sont liés soit à des anomalies des hémidesmosomes soit à des anomalie du collagène 7 en particulier, anomalie acquise ou constitutionnelle. La derme lui même est constitué de deux couches : la couche papillaire et la couche réticulaire.

La couche papillaire est la plus superficielle, c'est du tissu conjonctif lâche avec ingrédient habituel : fibres, cellules fibroblastes et cellules non autochtone comme macrophages, les leucocytes,...

Au niveau de la couche papillaire et de toutes les couches du dermes, des fibres élastiques qui sont fines et dans cette couche papillaire elle sont perpendiculaire à la surface de la peau et vont s'insérer dans la lame basale. Ces fibres particulières sont les fibres oxylalanes. Donc elles vont forcer un espèce d'axe aux papilles, aux excroissances de ce derme et s'insérer au niveau de la lame basale donc vont rigidifier cette couche dite papillaire.

La couche réticulaire qui est en dessous est plus épaisse et c'est du tissu conjonctif plus dense avec des fibres de collagènes épaisses donc de type 1 et puis toujours les mêmes ingrédients mais ici il y a plus de fibres et moins de cellules et là encore on trouve des fibres élastiques qui sont épaisses dans les zones les plus profondes de cette couche réticulaire et qui s'amincissent au fur et à mesure qu'on va à proximité de l'épiderme donc plus fine vers la surface et plus épaisse vers la profondeur. Et c'est cet espèce de réseau de fibres élastiques qui donne l'élasticité à la peau, qui est responsable de cette élasticité et ce réseau élastique qui

s'altèrent au cours du vieillissement et qui va donc finir par disparaître ou se raréfier, ce qui explique la formation des rides. Ces fibres élastiques, au niveau de la zone moyenne, les fibres s'appellent des fibres élonines donc sur ce dessin on reconnaît l'épiderme avec des irrégularités, des papilles dermiques. Dans la zone la plus superficielle du derme, il y a ces fibres qui ont tendances à être perpendiculaire à la surface et qui vont former les axes des papilles, les axes des cellules oxylalanes. Au niveau de la couche la plus profonde, ces fibres élastiques sont très denses et la plupart du temps parallèles à la surface et dans la zone intermédiaire qui fait toujours partie du derme réticulaire et dans la partie la plus superficielle du derme réticulaire ces fibres élastiques se sont amincis et commencent à s'incurver pour passer d'une position parallèle à la surface de la peau à une position perpendiculaire. Au niveau de ce derme, il y aune vascularisation importante qu'on décrira plus tard. Voilà la représentation des papilles dermiques, donc de ces expansions qui peuvent prendre plusieurs aspect avec à la fois des expansions de l'épiderme dans le derme et l'inverse et ce qui donne lieu à un dessin irrégulier de la jonction épidermo dermique.

→ L'hypoderme.
c'est du tissu conjonctif qui est lâche qui va relier la peau aux organes sous jacents et qui va permettre le glissement de la peau sur ces organes sous jacents. Cette hypoderme contient des vaisseaux, des terminaisons nerveuses, des fibres de collagènes et des adipocytes en quantité plus ou moins important, ces amas sont nommés le padicule adipeux.

→ La vascularisation de la peau.
Cette vascularisation n'existe pas dans l'épiderme car les épidermes sont des structures avasculaires et on n'observe cette vascularisation qu'au niveau du derme et l'hypoderme.

1-la vascularisation, le plexus artérielle : on en décrit deux. Un plexus superficiel situé en gros entre la couche papillaire et la couche réticulaire du derme et un plexus profond situé entre le derme et l'hypoderme. Ces deux plexus sont connectés les uns aux autres par des branches et à partir du plexus superficiel entre le derme papillaire et derme réticulaire, il y a de nombreuses branches qui partent et qui vont vascularisés les papilles dermiques.

2-Les plexus veineux : il y en a 3.
Deux sont strictement parallèles au plexus artériel, un entre l'hypoderme et le derme et l'autre entre le derme réticulaire et le derme papillaire et un autre qui se situe entre les deux précédents donc là encore il y a des veinules qui vont arriver au niveau de ces plexus. Ce qui est particulier au niveau de ce derme, c'est l'existence d'anastomose artérioveineuses qui ont l'aspect d'un canal tortueux qui unis l'artériole à la veinule sans passer par les capillaires et qui va connectés ces différents plexus. Ces anastomoses artérioveineuses sont fréquentes dans la peau épaisse, on les appel parfois des glomus et ces anastomoses artérioveineuses vont permettrent de court-circuiter un certain territoire vasculaire et ça va permettre de faire varier de façon importante le débit cutanée donc de faire varier la température cutanée par exemple. Donc l'activation de ces anastomoses permet la régulation de la température.

3-Vascularisation lymphatique
Ce sont des sacs borgnes situés dans le derme et qui forment en gros des réseaux parallèles au plexus artériel.
Donc on a vu ce qui concerne la peau par la couche épidermique, le derme, l'hypoderme et en dehors des cellules qui constituent le derme qui sont présents dans le derme, il y a des annexes cutanées qu'on va décrire les une après les autres :

→L'appareil pilo-sébacé
est constitué du poil et de la glande sébacé. Ces appareils pilo-sébacés n'existent pas partout et en particulier le poil ne se trouvent qu'au niveau de certaines zones de la peau et pas au

niveau de la paume ou de la plante des pieds donc pas au niveau de la peau épaisse. Le poil est une structure kératinisé qui n'existe que chez les mammifères et qui est dérivé de l'épiderme donc d'une invagination de l'épiderme. Au niveau du cuir chevelu, il y a environ 500 cheveux par cm². Il y a plusieurs zones dans ce poil : la tige c'est ce qui est visible à l'extérieur et la racine est ce qui est enfoncée de façon oblique dans la peau, dans l'épiderme. La tige est constitué de 3 zones : la moelle ou la médullaire qui est au centre, c'est l'axe. Ce sont des cellules polyédriques, peu pigmentés et donc qui s'empilent les unes sur les autres. Autour de cette moelle, il y a le cortex ou l'écorce ou encore zone cortical qui est plus épaisse et qui est faite de cellules allongées, parallèle à l'axe du poil et ces cellules allongés contiennent des kératines et de la mélanine, mélanosomes et ces cellules sont responsables de la coloration du poil. Il y a une troisième zone au niveau de cette tige, qui s'appelle l'épidermicule qui est une couche externe qui est faite de cellules aplaties, kératinisés et cette kératine est différente de la kératine situé dans les cellules de l'épiderme car elle est plus dure. La deuxième partie du poil est la tige, zone qui est inclus dans l'épiderme et là encore on va retrouver les trois parties, les trois constituants : la médullaire, l'écorce et l'épidermicule mais ce qui est particulier c'est que cette racine est logé dans une structure dérivée de l'épiderme : le follicule pileux (espèce de sac cylindrique) qui est une invagination de l'épiderme. A la surface de l'épiderme, une sorte de dépression cylindrique creusés dans l'épiderme et à l'intérieur de cette dépression se situe la racine du poil. La partie basale de cette espèce de cylindre est renflé et forme ce qu'on appel le bulbe pileu. Au niveau de ce bulbe il y a une espèce de dépression où vient une certaine quantité de tissu conjonctif provenant du derme, cette dépression c'est la papille. Voila une représentation du poil : On voit l'insertion oblique, la tige à l'extérieur et la racine avec la même constitution en 3 couches mais on voit que cette tige, cette racine est inséré dans une structure qui est le follicule pileu qui provient de l'épiderme et il y a une invagination plus ou moins cylindrique et au niveau de l'extrémité terminale une dépression dans laquelle se trouve du tissu conjonctif provenant du derme.
Ce follicule pileu est constitué de différentes couches de cellules, de différentes gaines : une gaine externe qui comprend en faite toutes les assises de l'épiderme au niveau de la surface puis qui s'aminci un petit peu au niveau de la partie la plus profonde pour garder que les couches profondes vers la papille. Ensuite, il y a une gaine épithéliale interne situé entre la gaine épithéliale externe et la racine du poil. Cette gaine épithéliale interne n'est pas constante mais qu'au niveau de la partie la plus profonde de la racine et en particulier elle s'arrête au niveau de l'abouchement de la glande sébacé. Il y a effectivement au niveau des poils des glandes qui sont des glandes sébacés et donc cette gaine épithéliale interne s'arrête au niveau de l'abouchement de la glande sébacé. Il y aussi une gaine fibreuse faite de différents types de fibres.
La partie la plus profonde de ce follicule pileux et de la racine du poil s'appelle la matrice et cette matrice est le lieu où se trouvent les cellules qui sont à l'origine, qui vont proliférer et qui sont à l'origine des différentes couches du poil : l'écorce, la moelle, l'épidermicule. Et donc il y a des mélanocytes qui sont en proportion importante au niveau de cette zone : mélanocytes qui fabrique la mélanine qui la distribue au kératinocytes. Et donc cette matrice est au contact étroit avec la papille dermique donc il y aune sorte de dépression au niveau de cette matrice qui est remplit par du derme et à ce niveau là se trouve de nombreux capillaires et cette zone là du derme avec ses capillaires qui va permettre la nutrition et la régulation des cellules proliférentes au niveau de la matrice. Il y a un muscle qui s'appelle le muscle arrecteur du poil qui est inséré au niveau du bulbe pileu donc de la partie inférieur de ce bulbe pileu donc de cette espèce de cylindre épidermique qui s'enfonce en profondeur et il est aussi inséré au niveau de l'épiderme donc tout à fait en surface et lorsqu'il se contracte, il entraîne une modification de l'inclinaison du poil, c'est ce qui donne la chair de poule. Autour de ce follicule bileux existe un réseau capillaire qui est très abondant et existe aussi des terminaisons nerveuses amymyéliniques. La pousse des poils se fait de façon discontinue donc il y a des périodes de repos, il n'y a pas de synchronisation vraie entre les différentes régions et cette croissance des poils est lié à l'imprégnation hormonale par les hormones sexuelles, thyroïdiennes, surrénaliennes donc lors de la régénération d'un poil, c'est les cellules des gaines externes qui deviennent actives et qui vont reconstituer la matrice donc si

le poil a été arraché la gaine externe persiste et à partir d'elle il y a régénération de la matrice d'abord et ensuite de tous les différents éléments.

→ **Il y a la glande sébacé** mais la plupart du temps ces glandes sébacés sont appendus au poil mais parfois on peut trouver des glandes sébacés indépendantes de toute formation pileuse. Ces glandes sébacés sont en nombre très varier (jusqu'à 100 /cm² au niveau de la face et jusqu'à 400 au niveau du front, du cuir chevelu). Ces glandes sébacés sont absentes au niveau de la peau sans poil. Cette glande sébacé dérive d'une zone, d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe du follicule et ces glandes apparaissent tôt dans la vie intra-utérine et sont fonctionnelles dans le fœtus. Cette une glande acinoalvéolaire qui a une modalité de sécrétion qui est Holocrine, ce qui veut dire que la cellule tout entière est le produit de sécrétion donc dans la partie sécrétrice : les alvéoles sont constitués de cellules dites sébacés qui vont accumuler différents types de produits, qui vont s'hypertrophier puis éclater donc ce sont les débris de ces cellules + le produit qui a été élaborer qui s'appelle le sébum et tout ça forme une sécrétion qui est évacuer au niveau du poil par un canal excréteur qui est très court donc sur le schéma, on voit la glande sébacé avec un canal excréteur très cours, il y a les alvéoles constitué de ces cellules sébacés qui explose et le produit va être acheminé par ce canal excréteur du poil et donc va servir à lubrifier le poil et la peau. Ce sont des lipides, des débris cellulaires, ça protège l'épiderme, ça forme une sorte de film superficielle et parfois il y a une hypersécrétion de ce sébum (mélange de lipide, de débris) et cette hypersécrétion est la Séborrhée et cette sécrétion est directement lié aux hormones sexuelles c'est à dire à la testostérone chez l'homme est aux androgènes qui sont sécrétés par les ovaires et par la surrénale chez la femme donc une régulation, un contrôle par la testostérone et les androgènes.

→ **Les glandes sudoripares ou glande sudorale.**
Il y a 2 catégories : des glandes hapocrine et des glandes écrines.
1-Les glandes dites **écrines** se trouvent au niveau de toutes la surface de la peau mais sont beaucoup plus nombreuses au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds et ce sont des glandes tubuleuses qui élaborent la sueur, tubuleuse car c'est un tube au bout duquel se trouve une structure sécrétrice qui est le glomérule qui est plus ou moins pelotonné et qui contient un épithélium uni stratifié avec les cellules sombres qui contiennent les grains de sécrétion et les cellules claires qui n'en contiennent pas. Un épithélium unistratifié et des cellules myoépithéliale qui vont intervenir lorsqu'elles se contracte pour expulser des cellules leur contenue. Ce glomérule est situé dans le derme et il y a un canal excréteur qui est très long très étroit et traverse le derme et l'épiderme : quand il traverse le derme il a une paroi propre donc un épithélium unistratifié avec des cellules cubiques mais lorsqu'il traverse l'épiderme il perd sa paroi propre et en faite ce sont les kératinocytes de l'épiderme qui lui servent de paroi. Si on reprends le schéma à propos du follicule pileu du poil, on voit la glande sudorale avec la partie sécrétrice avec le glomérule et la canal excréteur qui dans le derme à un paroi propre qui disparaît. Et ce canal va s'ouvrir au niveau de la surface de l'épiderme par un pore. La sécrétion est mérocrine donc c'est un sécrétion par exocytose. En faite c'est un ultrafiltrat contenant de l'eau, des électrolytes qui constituent une sorte de sueur primitive qui est modifié en ce sens que certains électrolytes sont réabsorber au niveau des cellules épithéliales du tube excréteur donc il y a une première élaboration par le glomérule qui est en faite un simple transfert de l'eau donc ça constitue la sueur primitive, un dialysas à partir du plasma et au niveau du canal excréteur réabsorption de certains électrolytes et donc le résultat c'est que la sueur définitive qui contient de l'eau, du NACL, du potassium etc. Une sueur définitive qui est hypotonique par rapport au plasma. La sécrétion de sueur (la transpiration) est contrôlé par des structures thermorégulatrices situés dans l'hypothalamus et donc ce sont ces neurones qui vont commandé, lorsque la température ambiante est plus élevé que celle du corps, qui commande la vasodilatation des réseaux capillaires et cette vasodilatation va provoquer l'augmentation de l'élaboration de sueur primitive puis de sueur et l'élimination de l'eau par la sueur est le seul moyen de diminuer la chaleur corporelle. Cette élimination est importante car de l'ordre de 600ml /jour. Toutes les glandes sudoripares,

écrines ne fonctionnent pas en même temps mais sont toutes sous le contrôle de l'hypothalamus.

2- L'autre catégorie de glande sudorale sont **les glandes dites hapocrines**. Le terme d'hapocrine est impropre car en faite ce sont aussi des glandes dont l'élaboration, la sécrétion est mérocrine par exocytose. Elles sont différentes des précédentes car n'élaborent pas la sueur mais élaborent une sécrétion qui est laiteuse, opaque, alcaline. La structure est la même environ avec un glomérule situé dans le derme profond ou hypoderme et un canal excréteur. La différence par rapport aux précédentes c'est qu'elles sont localisés dans des territoires particulier : zones anogénitales, inguinales, axillaires et d'autres part que le canal excréteur est dans la gaine du poil et pas isolé par rapport au poil comme l'était le canal excréteur de la glande écrine. C'est aussi une glande dites sudoripare mais avec une sécrétion différentes, un canal excréteur à localisation différente et des glandes hapocrines qui se trouvent dans des territoires cutanées différents et très spécifiques.

→ L'ongle.

L'ongle est une structure dérivant de l'épiderme, ce sont des plaques de cellules épithéliales kératinisés qui sont situés au niveau de la face dorsal de chaque phalange distale et il y a plusieurs parties à ces ongles : La racine de l'ongle est la partie qui s'enfonce dans l'épiderme et il y a un épithélium classique qui recouvre cette racine avec le stratum cornéum etc. Il y a la tablette qui repose sur de l'épiderme qu'on appel le lit de l'ongle et cette tablette provient de la différentiation d'une zone qui s'appelle la matrice, ventral ou dorsal, matrice qui est en profondeur au niveau de la racine et ce sont ces cellules au niveau de la matrice qui vont se multiplier, se diviser qui vont migrer et qui vont se kératiniser et cette formation est importante car on admet que la formation d'ongle est rapide. La partie la plus externe de la tablette se désolidarise du lit de l'ongle, se libère de lui, et cette tablette bien que très rigide et protégeant la face dorsale de la dernière phalange, cette tablette est transparente et l'épiderme du lit de l'ongle est très fin ce qui fait qu'on peut voir à travers l'ongle le tissu conjonctif, le derme et donc on peut voir la vascularisation, l'oxygénation du sang en observant le derme, le tissu conjonctif sous l'ongle. L'ongle joue un rôle dans la perception tactile.

→ Innervation de la peau.

Elle est importante car la peau est très riche en terminaison nerveuses car la peau est l'organe du tact, un organe sensorielle et c'est une fonction majeure de la peau qui est la collecte des informations venant de l'extérieur. Il y avait une fonction importante qui est la fonction de défense dont on a parlé et il y a cette fonction d'organe du tact. Il y a beaucoup de constituants différents qui s'associent pour former l'innervation. Il y a des terminaison livres, encapsulés, il y a des nerfs végétatifs, moteur, cérébro-spinaux etc.

→Les terminaisons nerveuses libres :

Il y a des fibres myélinisés qui vont perdre leurs gaines de myéline avant de se ramifier ou souvent qui perde leur gaine de myéline avant de se ramifier ou souvent qui perde leur gaine de myéline lorsqu'elle traverse la lame basale donc ce sont des myélinisés dans le derme et qui deviennent amyéliniques dans l'épiderme et ces terminaisons peuvent aller jusqu'au niveau de la couche cornée donc traverser complètement l'épithélium. Il y a des fibres amyéliniques souvent de petits diamètres (1micron de dia) qui ont de multiples embranchements et là souvent la gaine de Schwann dans laquelle se trouve ses fibres amyéliniques s'arrête avant la lame basale donc là encore l'enveloppe de la gaine de Schwann existe dans le derme puis elle disparaît lorsque la fibre est passé à travers la lame basale. Ces fibres amyéliniques sont responsables en grandes partie de la sensibilité à la douleur et aux différences de température et puis il y a des fibres en relation avec les poils qui sont nombreuses : 80% des fibres d'un nerf cutané sont à destinée des poils donc autour de chaque follicule pileu d'un poil, il y a de très nombreuses terminaisons nerveuses. Ces fibres en relation avec les poils sont aussi bien

des fibres myélinisés que des fibres amyéliniques donc au niveau du poil lui même, du follicule ce sont des fibres amyéliniques donc elles ont perdu leur gaine de myéline au préalable. Ces fibres sont parfois tellement nombreuses qu'elles forment un espèce de manchon autour du follicule pileu. En faite un seul axone peut donner des terminaisons nerveuses pour plusieurs dizaines de poils. L'activation de ces fibres est directement liés à la mobilisation du poil. A coté de ces terminaisons nerveuses simples, libres, il y a des terminaisons encapsulés : on appel ça aussi des fibres associés ou des corpuscules tactiles et ces corpuscules tactiles ce sont essentiellement les mécanorécepteurs de la peau.

→ 1-L'organe de Merkel : ON a parlé tout à l'heure des cellules de Merkel et bien l'organe de Merkel ce sont en faite au niveau de la couche basale des épidermes des cellules qui s'associent à une terminaison nerveuse donc l'axone a perdu sa gaine de Schwann lors du passage à travers la lame basale, peut s'arboriser et former un espèce de plaque nerveuse sur laquelle repose les cellules de Merkel et cette plaque s'appelle aussi le disque tactile et c'est une sorte de support à la cellule de Merkel. Un disque est associé à une cellule mais là encore un axone peut s' arboriser de façon importante et aller en contact par les arborisations diverses à plusieurs cellules de Merkel. La fibres, avant qu'elle est traversé la lame basale, est une fibre myélinisé de gros calibres de l'ordre de 7/10 microns de diamètre et donc ces fibres sont excités par la pression sur cette cellule de Merkel et donc la pression est transmise au niveau du disque tactile. C'est un mécanorécepteur assez lent à réagir et qui a une adaptation rapide, c'est à dire qu'il répond au début de la stimulation.

→ 2- Corpuscule de Messner.

C'est une structure parfaitement bien définit, entouré d'une capsule (qui est du tissu conjonctif fibreu) et cette capsule va etre en continuité avec l'enveloppe du Nerf afférent et va délimiter un espace dans lequel se trouve le massif cellulaire donc effectivement à l'intérieur de ce corpuscule de Messner, il y a des cellules de Schwann, aplaties, empilées les unes sur les auitres, ce sont des cellules de Schwann un peu modifié et la fibre nerveuse qui rentre dans cette capsule, qui était une fibre myélinisé, perd son enveloppe de myéline juste avant d'entrer dans le corpuscule donne un certain nombre de branche et ces branches vont se ramifier et effectuer un chemin plus ou moins tortueux entre les cellules de Schwann. Habituellement elles se terminent à la partie opposée à la fibre afférente et se termine avec des branches parallèles à la surface de la peau. Cette structure qui est ovoide qui est assez volumineuse avec 100 microns de long, qui est en général perpendiculaire à la surface de la peau et puis qui se trouve dans le derme papillaire juste sous la jonction dermo épidermique donc à la partie supérieur du derme. On en voit beaucoup au niveau de la surface palmaire des doigts, au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds et beaucoup au niveau des lèvres des organes génitaux externes. Ce corpuscule de Messner est un mécanorécepteur qui répond rapidement aux stimulis de pression, de contact et qui répond tant que la stimulation persiste donc on dit qu'il a une adaptation lente. Le stimulus est la déformation de l'épiderme, déformation qui se transmet au niveau de ce corpuscule et ce corpuscule est relativement fixe et donc toute pression s'exercant sur lui est transmise à sa partie basale et donc exite le nerf. A l'intérieur, avec ces cellules de Schwann et le sfibres nerveuses qui passent autour des cellules de Schwann, il y a aussi des fibres de collagènes qui vont s'insérer sur la capscule en différents points et qui passent en ponts autour de ces cellules de Schwann. Sur une autre image plus démonstrative, on voit ce corpuscule de Messner avec les cellules de schwann aplatis, empiler les unes sur les autres et les arborisations des fibres nerveuses.

→ Corpuscule de Paccini.

Celui là est le plus gros qui existe, fait 1mm de long et situé dans l'hypoderme de la peau mais on le trouve aussi dans d'autres territoires de l'organismes, et par exemple dans le muscle. C'est aussi une structure ovoide fait d'anneaux de cellules aplaties, des lamelles séparés par un liquide, un fluide et il y a une capsule qui entoure le corpuscule qui comme d'habitude est en continuité avec l'enveloppe du nerf et puis on voit une fibre

myélinisé qui pénettre dans cette capsule par une des extremités, qui perd sa gaine de myéline et une fibre qui reste droite, qui ne s'arborise pas sauf à l'extrémité où il y a quelques branchements finaux. Cette zone amyélinique est entouré par des lamelles, des débrits de cellules et cet ensemble, c'est axe entouré par les cellules, c'est le CORE. Ce corpuscule de Paccini est sensible au déplacement et donc il va répondre à des stimulis vibratoires par une décharge très brève d'influx et cette décharge a une fréquence qui diminue très rapidement meme si la stimulation persiste.

→ **Corpuscule de Ruffini :** Est différent des précédents pas tellement par sa localisation car ausi dans le derme et hypoderme et il est fréquence au niveau de la plante des pieds, c'est une structure allongé mais il n'y a pas de cellule de Schwann, il est associé en faite à des fibres de collagènes et il est entouré aussi par une capscule. Là encore il y a une fibre nerveuse myélinisée qui va aborder le corpuscule de Ruffini par sa partie médiane, sa partie moyenne et qui va très rapidement perdre sa gaine de myéline d'abord et s'arboriser ensuite et ces nombreuses ramifications sont situés entre des fibres de collagènes donc la partie centrale, ce n'est plus des cellules de Schwann mais ce sont des fibres de collagènes plus ou moins intriqués les unes aux autres, plus ou moins épaisses, c'est ces fibres de collagènes qui forment le centre du corpuscule et qui vont fusionner au delà aux fibres de collagènes du derme donc il y a une certain continuité entre les fibres de collagènes du derme et celles qui se densifie à l'intérieur de ce corpuscule de Ruffini. La fibre nerveuse est stimulé par le déplacement des fibres de collagènes donc c'est aussi un mécanorécepteur qui a une adaptation rapide et une réponse lente.
Il y a d'autres corpuscules encore comme le corpuscule de Krause situé dans le derme avec une capsule très fine, avec une fibre afférente myélinisé, qui se termine, qui perd sa gaine de myéline, qui se ramifie et il y a le corpuscule de Golgi etc...

→**Syntèse sur cette innervation :** Effectivement, on a vu différents éléments. Les informations recues au niveau cutanée sont multiples : thermiques, douloureuses, le tact fin, le tact grossier et donc toutes ces structures que ce soit les terminaisons libres ou les différents corpuscules vont permettre de capter ces informations. Le tact est médié par deux types de mécanorécepteur : ceux qui ont une adaptation lente (= tant que dure la stimulation ou presque) et ceux qui ont une adaptation rapide (= une activité au début de la stimulation puis ca s'arrete très vite meme si la stimulation persiste). La douleure, c'est des récepteurs qu'on dit nociceptifs donc capables de détecter les sensations douloureuses, c'est en général des fibres nerveuses de petits calibres et là on a 3 types de récepteurs pour la douleur : des mécanorécepteur dit nociceptifs donc qui captent la douleur et qui en général captent les douleurs produitent par les objets pointues. Il y a des termorécepteur nociseptif qui sont activés par des températures supérieur à 45° et il y a des récepteurs qui sont pluripolymodaux donc qui répondent à toutes sortes de sensationss douloureuses. La sensibilité thermique est assuré par des récepteurs au chaud et des récepteurs au froid mais à certaines limites : les récepteurs au froid répondent de façon optimale en gros entre 10 et 30° et les récepteurs à la chaleur répondent à des températures entre 35 37° et 45°, au delà ce n'est plus une sensibilité thermique mais c'est une sensibilité douloureuse. Tout ces récepteurs qui sont multiples ne sont pas dans leurs mécanismes intimes bien connues dans ce sens qu'on sait que l'activation cellulaire est directe, y a pas de second messager par exemple donc un temps de latence entre le stimulus et l'influ nerveux très faible de l'ordre de quelques ms et en faite ce qui est le récepteur c'est la fibre nerveuse et le corpuscule lui meme est une sorte d'amplificateur qui augmente le signal mais ce qui réceptionne le signal c'est la fibre nerveuse qui est au centre ou qui s'est arborisé.

: suite du TISSU NERVEUX.

2) Oligodendrocytes :
- Cellules fréquentes chez l'homme car nombre proportionnel à la complexité du SNC (donc plus important que dans d'autres espèces).
- Morphologies :

- Taille plus petite qu'astrocyte avec des prolongements moins nombreux et moins ramifiés (moins de bifurcations) que ceux des astrocytes.
- corps cellulaire arrondis.
- il n'y a pas de GFAP (protéine gliofibrillaire acide) = filaments intermédiaires des astrocytes.

- Fonction :
  - rôle métabolique : supposé du fait de la proximité des corps cellulaires avec ceux des neurones donc on pense qu'il y a des échanges de matériaux entre les 2 types de cellules.
  - rôle pour la formation de la gaine de myéline d'un certain nombre d'axones :
    - 2 types de cellules pour la fabrication de la gaine de myéline :
      - SNC : oligodendrocyte.
      - SNP : cellule de schwann.
    - La myéline du SNC est différente en composition de celle du SNP.
- Un oligodendrocyte peut myélinisé plusieurs axones : chaque prolongement constitue la gaine de myéline autour d'un axone.
- Une cellule de Schwann n'en myélinise qu'un seul.
- plusieurs types d'oligodendrocytes :
  - Satellites : A proximité des corps cellulaires des neurones donc action métabolique surtout dans la substance gris.
  - Interfasciculaire : dans la substance branche entre les fibres longitudinalement en rangée le long des fibres donc ce sont eux qui ont l'action de fabrication de la gaine de myéline.

3) Microgliocytes : polymorphes. (cellules de la microglie)

- Petites cellules inférieur aux oligodendrocytes.
- Cellules nombreuses à corps cellulaire allongé et quelques prolongements irréguliers et présentent de nombreuses épines/ petites structures qui dépassent de l'axe du prolongement donc hérissés de nombreux spicules.
- Se trouve dans la substance grise et blanche.
- Malgré leur morphologie, ce sont des cellules dérivées des macrophages qui ont comme origine la cellule souche hématopoïétique et qui exercent dans le tissu nerveux des fonctions de phagocytose, d'englobement et de destruction bien que la morphologie soit différente de celle d'un macrophage traditionnel.
- Quelques précurseurs des oligodendrocytes et astrocytes donc intermédiaire entre le spongioblaste et la cellule mature mais la plupart des microgliocytes sont des macrophages particuliers.

4) Ependymocytes :

- Cellules qui bordent les cavités qui sont creusées dans le tissu nerveux.
- Lors de l'embryologie un tube neural se constitue avec un lumière et une paroi autour. Ce tube se transforme pour donner le SNC mais il persiste la lumière qui va devenir les cavités du SNC et la paroi qui est le tissu nerveux : substance blanche et substance grise. Cette lumière est tapissé d'un épithélium qui est fait par les ependymocytes.
- Cellules cylindriques allongées juxtaposées les unes aux autres donc sous la forme d'un épithélium bien que ce n'est pas une nature de cellules d'origine épithéliale. Ce sont des cellules liées les unes aux autres par des systèmes de jonctions (serrés et autres).
- Pole apical : dans la lumière donc baigne dans le liquide contenu dans ces cavités : liquide céphalo rachidien qui circule dans les cavités, passe des cavités centrales jusqu'au canal épendymère. Il y a donc une séparation entre le LCR et le tissu nerveux par l'intermédiaire ces cellules épendymères. Le pole apical est pourvu de cils vibratils et de stéréocils (= sorte de grosses microvillosités plus ou moins aglutinisées les 1 aux autres).
- Intérieur de la cellule : pas de particularité sauf que cellules très actives.
- Pole basal : Expansions qui s'enchevêtrent les unes avec les autres et former une sorte de densification qui est un élément de plus pour isoler le LCR du tissu nerveux.

- Les pieds des astrocytes forment une couche continue qui isole le tissu nerveux du LCR ou le tissu nerveux du sang donc il y a une juxtaposition des prolongements des épendymocytes, des pieds des astrocytes pour former une sorte de mur qui séparent les neurones du LCR.
- Dans certaines zones du SNC, les cavités sont en relation directe avec les méninges : autour de la paroi du tube neural il y a du tissu conjonctif qui va devenir les méninges qui sont des enveloppes qui entourent la totalité du SNC. Dans l'enveloppe la plus interne : la pie mère il y a beaucoup de vaisseaux. Lorsque le tissu nerveux s'est développé la lumière du tube ne reste pas partout en temps que lumière, elle reste au niveau de la moelle épinière sous forme du canal épendymère petit central. Au niveau de l'encéphale il n'y a pas de canaux mais des cavités, des citernes nommées les ventricules. Quand on observe l'encéphale ou la moelle épinière de l'extérieur vers l'intérieur on voit les méninges, du tissu nerveux et une cavité remplit de LCR. Dans certain cas, par exemple au niveau du toit du 3ème ventricule il n'y a entre la cavité et les méninges pas de tissu nerveux donc il y a une juxtaposition à des endroits précis de la pie mère et de la couche d'épendymocytes. A cet endroit là, les épendymocytes vont se transformer :

-dans leur forme : ces cellules deviennent cubiques, perdent leurs cils et ont au niveau du pole apical de multiples microvillosités.

-dans leur fonction : cellules ont acquis la capacité de sécréter le LCR. Ce LCR n'est pas qu'un dialysa du plasma qui serait venu des vaisseaux mais c'est un liquide fabriqué par ces cellules épendymères cubiques et ces zones s'appellent les plexus choroïde = un assemblage de cellules épendymères transformées et de vaisseaux de tissu conjonctif appartenant à la pie mère.

→ **Cellules gliales exclusivement dans le SNP :**
- Cellules de Schwann.
- Cellules satellites trouvées au niveau des ganglions rachidiens et qui entoure les neurones au niveau des ganglions nerveux/spinaux.

→ L'axone des neurones va constitue les nerfs ou fibres nerveuses. Un nerf est constitué de plusieurs fibres nerveuses de plusieurs axones. Ces fibres nerveuses peuvent être entourées ou non de différents types de gaines. Donc fibres nerveuses en 4 catégories selon qu'il y a une gaine de myéline et selon qu'il y a une gaine de Schwann.
- Fibres myélinisées
- Fibres amyéliniques
- Avec ou sans gaine de Schwann.

→ **Fibres amyéliniques sans gaine de Schwann**
- Ce sont des axones qui sont immédiatement après le cône d'émergence tout nu, sans gaine autour des prolongements neuronaux donc seulement une limite par la membrane plasmique qui entoure l'axone = axolemme. C'est à l'origine des fibres nerveuses au niveau du SNC et donc ces prolongements amyéliniques vont parcourir une certaine distance entre d'autres prolongements des neurones ou des cellules gliales.

→ **Fibres amyéliniques avec gaine de Schwann**
- Les cellules de Schwann sont allongées et se disposent en fil indienne les unes au dessus des autres et qui vont être liées les unes aux autres donc à chaque extrémité de cellule il y a des prolongements qui se juxtaposent avec d'autres de la cellule adjacente pour former un conduit à l'intérieur duquel se trouveront les axones.
- La cellule de Schwann a une paroi creusé par des invaginations qui peuvent être simples ou complexes. Invaginations en relation avec l'extérieur par l'intermédiaire d'une sorte de petit tunnel nommé le mésaxone. A l'intérieur de ces invaginations se trouve l'axone (nommé le cylindraxe). Donc les axones sont entourés par du cytoplasme de la cellule mais pas à l'intérieur de la cellule de Schwann.

- Dans ces invaginations, l'axolemme est en contact avec la membrane plasmique de la cellule de Schwann.
- Autour des cellules il y a une lame basale = condensation du tissu conjonctif qui passe en pont au dessus des mésaxones.
- Il peut y avoir 1 axone ou plusieurs par invagination selon la taille de l'axone.
- Il y d'autres invaginations contenant des fibres de collagène qui servent de structure, d'appuis pour les cellules de Schwann donc ça consolide cet édifice fragile de juxtaposition longitudinal de cellules.
- Une cellule de Schwann peut loger jusqu'à 30 axones.
- Ces fibres amyéliniques avec gaine de Schwann ne comportent pas contrairement aux autres d'étranglements et elles ont un diamètre peu important de 0,5 à 3 µm.
- A côté de ces fibres existent des fibres myélinisées.

→Fibres myélinisées avec gaine de Schwann.
- Une cellule de Schwann pour un axone.
- Ce sont les fibres des nerfs périphériques donc les nerfs mixtes sensitivo moteurs.
- Ces fibres ont un calibre > 3 µm.
- En MO :

1-au centre : l'axone qui est l'axe de la fibre.

2-autour de l'axone c'est la gaine de myéline donc structure réfringente translucide qui débute après le cône d'émergence de l'axone, se continue tout au long de l'axone et se termine juste avant les embranchements terminaux (arborescence terminale de l'axone) qui vont former des éléments présynaptiques.

- il y a des étranglements donc zones de rétrécissement périodique où il y a interruption de la gaine de myéline : ce sont les nœuds de Ranvier. Selon les fibres ils sont espacés d'intervalle variable de 0,2 à 3mm.

- entre 2 étranglements c'est un segment cylindrique sauf aux extrémités (juste avant le nœud de Ranvier) où il y a une petite dilatation = bulbe.

- dans la gaine de myéline on peut voir des incisures de Schmidt-Lanterman qui sont des zones plus claires.

3- La structure en périphérie est le cytoplasme aplatit de la cellule de Schwann sauf au niveau du noyau où plus de cytoplasme. Il y a une cellule de S par segment.

- En ME :

- Cet ensemble gaine de myéline/ gaine de Schwann appartiennent à la même structure.

- L'axone limité par l'axolemme avec à l'intérieur les vésicules contenant les NT.

- La gaine de myéline est une structure feuilletée, aspect lamellaire avec une alternance de bandes sombres protéiques/ bandes claires lipidiques. Ces alternance correspondent à l'enroulement de la cellule de S autour de l'axone donc les bandes lipidiques c'est la membrane, les protéiques c'est le cytoplasme donc on a ces juxtapositions serrées de tours de spires qui proviennent de l'enroulement progressif du cytoplasme de la cellule de S. Le dernier tour de spire, le plus externe est la gaine de Schwann qui n'est pas indépendante de la gaine de myéline, c'est un continium.

- A un certain niveau il y une sorte de décollement des feuillets ce qui fait les incisures de Schmidt-Lanterman donc interposition un peu plus grande de cytoplasme à certains endroits entre les tours de spires qui correspondent aux membranes.

- Le nœud de Ranvier : Chaque tour de spire va s'arrêter et entrer plus ou moins en contact avec les tours de spires de la cellule adjacente. A ce niveau il n'y a pas de cellules et à ce niveau il y a une grande proportion de canaux ioniques car c'est au niveau du nœud de Ranvier que les échanges ioniques vont être les plus important.

→ Formation de la gaine de myéline.
- La cellule qui est à l'origine de la gaine de myéline est l'ancêtre de la cellule de Schwann qui est le lemnoblaste.

- Le lemnoblaste est à côté de l'axone, il envoi des prolongements autour de l'axone et en faite un des deux prolongements va continuer à grandir et qui en grandissant va s'enrouler de plus en plus autour de l'axone (jusqu'à 30 tours de spires). En faite ces tours de spires se resserrent donc contact étroit entre la membrane plasmique d'un tour et celle d'un deuxième tour de spire.
- Résultante : l'axone au centre, les enroulements en périphérie qui constituent la gaine de myéline et le dernier enroulement qui est plus épais car c'est l'endroit où le cytoplasme de cellule de Schwann va s'accumuler avec le noyau.

→ Composition de la myéline
- Substance riche en lipide.
- Dans **SNC** : **70%** de lipide et 30% de protéine.
- Dans **SNP** : **80%** de lipide et 20% de protéine donc plus de lipides.
- Lipides particuliers : le galactocérébroside qui est presque spécifique de la myéline.
- Protéines différentes :
    - myéline du SNP : **PO** est une molécule d'adhérence qui permet de rigidifier les tours de spires de la gaine de myéline donc amarre les uns aux autres ces tours de spires.
    - myéline du SNC : **Protéolipide** protéine (PLP) qui amarre/ agrafe aussi.
- Protéine basique de la myéline dans le SNC et SNP.
- Ces protéines de la myéline sont immunogènes : capable d'entraîner la fabrication d'anticorps donc chez certain individu il y a des anticorps contre les protéines de la myéline donc ça peut provoquer des maladies démyélinisantes car les anticorps se fixent sur les protéines de la myéline ce qui l'altère donc des zones du SNC ou SNP qui seront démyélinisées donc anomalies. Ces maladies se manifestent par une perte de sensibilité d'un territoire puis quelques mois après un trouble de la force musculaire apparaît dans un autre territoire donc ça peut être très grave.

→Fonctionnement de la gaine de myéline
- L'axone est ce qui permet la conduction de l'influx nerveux qui est lié à des modification de la perméabilité de l'axolemme donc entrée de sodium, sortie de potassium ce qui cré une différence de potentiel : la face interne de la membrane est chargé positivement à l'état de repos, externe négativement et une différence de potentiel au repos de –70mV. Lorsque l'influx nerveux arrive : c'est un potentiel d'action donc le potentiel sera de +30mV.
- La myéline est un isolant donc ces modifications ioniques ne peuvent se faire qu'au niveau des étranglements de Ranvier (où la myéline s'interromps) et c'est là qu'il y a une grande concentration en canaux ioniques pour le sodium et potassium.
- C'est une conduction saltatoire car saute d'un étranglement de Ranvier à l'autre. Ca permet une rapidité plus grande et une économie du métabolisme car ça n'entraîne des modifications que dans une zone limitée.
- 3 grandes catégories de fibres nerveuses :
    - **Myélinisées et de fort calibre** : qui ont des segment long, une conduction rapide de 15 à 100 mètres / seconde.
    - Myélinisées à calibre moins important : segment plus cours, vitesse de conduction entre 3 et 15 mètres/seconde.
    - Amyéliniques : Vitesse de conduction faible de 0,5 à 2 mètres/ seconde.
- Donc la présence de la gaine de myéline accélère la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Cette vitesse dans les fibres myélinisées est proportionnelle au diamètre de la fibre et dans les fibres amyéliniques elle est proportionnelle à la racine carrée du diamètre donc pour avoir la même vitesse de conduction il faudrait avoir une fibre non myélinisée de diamètre beaucoup plus important qu'une myélinisée.

→ Fibres myélinisées sans gaine de Schwann
- Ce sont celles trouvées dans le SNC qui sont constitués par l'oligodendrocyte.
- C'est une morphologie semblable à la fibre myélinisée avec gaine de Schwann mais il n'y a pas le dernier tour de spire dans lequel il y avait le noyau de la cellule de Schwann

- Un oligodendrocyte envoi des prolongements vers les axones et enroule un certain nombre de spires autour de l'axone.
- C'est une succession d'oligodendrocyte, celui ci myélinisant un segment car il y a des étranglements de Ranvier aussi.
- Le dernier tour de spire ne contient pas de noyau car le noyau est à distance et en connexion par l'intermédiaire de prolongements.

→ Toutes ces fibres sont trouvées assemblées les unes avec les autres pour former des nerfs donc un nerf = un ensemble de plusieurs fibres et si on suit le trajet d'un nerf celui ci diminue de diamètre car certaines fibres quittent le nerf pour se connecter à la cellule périphérique (musculaire, glandulaire). Autour des axones myélinisés ou non, il existe 3 enveloppes conjonctives :
- L'endonèvre : petite couche de tissu conjonctif immédiatement accolée à la fibre nerveuse donc c'est quelques fibres de collagènes, un peu de substance fondamentale, quelques fibroblastes qui sont autour donc cette endonèvre en contact étroit avec l'axolemme ou avec la cellule de Schwann ou la gaine de myéline. Dans les nœuds de Ranvier on peut trouver cet endonèvre qui s'y insinut.
- Des fibres vont s'associer pour former des faisceaux plus ou moins important et ces faisceaux sont entourés par une enveloppe : le périnèvre qui envoi des cloisons à l'intérieur du faisceau. Ce **périnèvre** est une gaine lamellaire constitué de plusieurs couches de cellules aplaties, disposées en annulaire autour du faisceau, cellules actives, qui ont des vésicules de pinocytose donc rôle dans la nutrition des fibres. Origine de ces cellules : cellules conjonctives différenciées à partir de fibroblastes avoisinants ou cellules provenant de la pie mère (donc origine plus lointaine).
- L'épinèvre : c'est du tissu conjonctif qui entoure les faisceaux, du tissu conjonctif avec des fibres de collagènes épaisses, des fibroblastes et surtout on voit des vaisseaux sanguins et lymphatiques car le nerf est irrigué.

→ Système nerveux central.
- Organisation général : il y a des cavités (médiane pour le canal épendymère de la moelle épinière ; dans l'encéphale il y a les ventricules et tout ça communique), des méninges enveloppes externes.
- Entre les cavités au centre et les méninges en périphérie, il y a le tissu nerveux entre les 2 qui est répartit en substance grise où il y a les péricaryons et la substance blanche.
- La substance grise est soit périphérique donc forme une couche étalée à la surface de la substance blanche : c'est le cortex ou écorce. Soit on trouve des zones de substance grise à l'intérieur de la substance blanche sous forme d'amas.
- Dans la substance grise : il y a les neurones, des fibres nerveuses, des cellules névrogliques : astrocytes protoplasmiques, oligodendrocytes satellites et il y a une forte vascularisation : des vaisseaux viennent de la pie mère. Les capillaires issus de ces vaisseaux ont une paroi continu donc les cellules endothéliales de ces capillaires sont liées les unes aux autres donc pour que les éléments nutritionnelles traversent c'est un processus actif régulé.
- La substance blanche : volume plus important. C'est ici qu'il y a les fibres myélinisées qui donnent cet aspect blanche. Il y a aussi des fibres amyéliniques, des cellules névrogliques : astrocytes fibreux, oligodendrocytes interfasciculaires et il y a des formations vasculaires moins développés que dans la substance grise.
- 3 zones du SNC : moelle épinière, cervelet et cortex cérébral.

I/ Moelle épinière
- En coupe transversal on voit le canal épendymère au centre et autour de celui ci il y a de la substance grise en forme de papillon ce qui permet de définir des cornes antérieurs, postérieurs et des cornes latérales qui ne sont vus qu'entre C8/T1 et L2/L3. Les cornes antérieurs et postérieurs sont sur tout le trajet de la moelle épinière.
- Autour il y a de la substance blanche qui forme un manteau périphérique.
- Dans la substance grise : il y a des cellules nerveuses en 2 catégories :

- neurones à axone long myélinisés : motoneurone (cellule radiculaire), neurones végétatifs et cellules funiculaires qui sont des interneurones.

- neurone à axone court amyéliniques :

- cellules de golgi II.

- cellules de Renshaw qui sont des petites cellules satellites au côté d'un neurone.

- Ces cellules se disposent en couches et selon la zone où on se trouve on peut observé un nombre de couches variées : au niveau de la corne postérieur c'est 6 couches.

- Dans ce papillon il y a des zones fonctionnellement différentes avec des aires sensitives, motrices, etc.

- Dans la substance blanche : lieu de transites de fibres myélinisées dont l'origine peut être des ganglions nerveux qui se trouvent en amont ou des centres nerveux comme l'encéphale ou cervelet ou ce sont des axones provenant de ces neurones d'interconnexions = neurones funiculaires.

II/ Cervelet

- Organe impaire en arrière des hémisphères cérébraux et au dessus du bulbe.
- Il y a une zone superficiel : sorte de cortex constitué de substance grise et une zone profonde de substance blanche et dans cette zone profonde il y a des noyaux gris centraux.
- Dans le cortex du cervelet : 3 couches

- couche moléculaire avec cellules étoilées formant des relations entre elles et avec les cellules de la couche sous jacente :

- couche des cellules de Purkinje (2ème couche) qui sont des grandes cellules (cellules principales du cervelet) en forme de poire avec une base dirigée vers la partie interne et ce sont des cellules qui forment des connexions nombreuses avec les neurones de la couche moléculaire ou avec des neurones sous jacent. Une cellule de Purkinje peut faire synapse avec 200 milles neurones.

- couche granulaire : faite de tout petits neurones, des grains, petites cellules sphériques qui entrent en contact avec cellules de Purkinje ou avec les cellules étoilées. Dans cette couche il y a aussi les neurones de type Golgi II retrouvés un peu partout.

- Au niveau des noyaux gris profond = amas de cellules dans la substance blanche : on retrouve des types cellulaires variés en connexion éventuellement avec les cellules de Purkinje.

III/Cortex cérébral

- Au niveau des hémisphères cérébraux, il y a une couche périphérique de substance grise qu'on appel le cortex (3mm d'épaisseur environ).
- Dans ce cortex il y a une grande quantité de neurone : 30 milliards et ces neurones sont différents types, les plus répandus sont les cellules pyramidales avec un corps cellulaire triangulaire à base vers la profondeur et ce sont des cellules qui ont de multiples dendrites et un axone qui sort de ce cortex pour aller dans la substance blanche. A côté de ces cellules il y a des cellules de golgi II plus petites. On retrouve une distinction entre 6 couches (dénomination indicative) : la couche moléculaire en périphérie juste sur les méninges, la couche granulaire externe, la couche pyramidale, la couche granulaire interne, la couche ganglionnaire, la couche polymorphe. Entre ces couches il y a des interpositions d'axones d'association donc des fibres nerveuses qui associent tel neurone à tel autre donc telle couche à telle autre.

→ Système nerveux périphérique.

I/ Nerfs.

II/ Ganglions spinaux = nerveux : amas de cellules nerveuses entourées par une capsule conjonctive qui va prolonger les méninges et qui est en connexion avec l'épinèvre et

lorsqu'on fait une coupe de ces ganglions on voit en périphérie des neurones et des cellules gliales (cellules satellites) et au centre des faisceaux d'axones myélinisés ou non.
- Ces neurones sont pseudounipolaire (ou pseudobipolaire) avec un seul prolongement qui part et qui se sépare en deux parties alignées l'une avec l'autre.
- Des fibres vont gagner les nerfs et aller jusqu'au niveau de la cellule cible.
- Autour des neurones il y a des cellules satellites (gliales) qui sont voisines des astrocytes donc même fonction que les astrocytes.